

Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante

Recombinant erythropoietin as treatment for hyporegenerative anemia following hemolytic disease of the newborn

Dr. Hugo Donato^{a, b}, Dra. Viviana Bacciedoni^c, Dra. Cecilia García^a,
Dr. Gabriel Schwartzman^{b, d} y Dr. Néstor Vain^a

RESUMEN

Introducción. La experiencia previamente publicada sobre el tema se limita a pocos casos, con resultados controvertidos.

Objetivo. Comunicar los resultados del tratamiento con eritropoyetina en la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

Población, material y métodos. Estudio observacional prospectivo sobre 50 neonatos mayores de 7 días con EHRN secundaria a incompatibilidades Rh, ABO o KpA. Se comenzó tratamiento con eritropoyetina cuando el hematocrito descendía a valores que requerían transfusión, acompañado de una respuesta reticulocitaria inadecuada (Índice de Producción Reticulocitaria <1).

Resultados. Al comienzo del tratamiento la edad fue $24,3 \pm 12,0$ días (intervalo 8-65 días), el hematocrito $24,1 \pm 2,8\%$ (intervalo 18-30%) y el Índice de Producción Reticulocitaria $0,34 \pm 0,25$ (intervalo 0,05-0,98). Se observaron aumentos significativos del hematocrito y del Índice de Producción Reticulocitaria a los 7 y 14 días de tratamiento ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre los niños con EHRN-Rh y con EHRN-ABO, o entre los pacientes con EHRN-Rh que habían recibido o no transfusiones intrauterinas. Durante el tratamiento con eritropoyetina fueron transfundidos 7 niños (14%), 2 de ellos durante las primeras 72 h de su comienzo. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes transfundidos entre aquellos con EHRN-Rh o con EHRN-ABO, o entre los pacientes con EHRN-Rh que habían recibido o no transfusiones intrauterinas. Se observó neutropenia moderada de corta duración, no asociada a infecciones, en 11 pacientes. No se registró ningún otro efecto adverso.

Conclusiones. La eritropoyetina parece ser un tratamiento útil y seguro. Su eficacia deberá ser confirmada por futuros estudios aleatorizados.

Palabras clave: enfermedad hemolítica del recién nacido, eritroblastosis fetal, incompatibilidad Rh, incompatibilidad ABO, anemia, neonato.

SUMMARY

Introduction. The aim of the study is to report results of erythropoietin treatment for late hyporegenerative anemia in the hemolytic disease of the newborn (HDN). Reports previously published concern only a few cases, with controversial results.

Methods. Case series report concerning 50 neonates

with HDN due to Rh, ABO or KpA antigens, aged more than 7 days. Erythropoietin treatment started when hematocrit dropped to levels requiring transfusion, with an inappropriate reticulocyte response (Reticulocyte Production Index <1).

Results. At start of treatment mean age was 24.3 ± 12.0 days (range 8-65 days), hematocrit $24.1 \pm 2.8\%$ (range 18-30%), and Reticulocyte Production Index 0.34 ± 0.25 (range 0.05-0.98). Hematocrit and Reticulocyte Production Index showed significant increases after 7 and 14 days of treatment ($p < 0.001$). No difference was observed either between infants with Rh-HDN and ABO-HDN or between Rh-HDN patients with or without intrauterine transfusions. Seven infants (14%) required one packed RBC transfusion during erythropoietin therapy, 2 of them within 72 hours from starting treatment. The percentage of transfused infants showed no difference either between ABO-HDN and Rh-HDN or between Rh-HDN with and without intrauterine transfusions. Moderate, short-lasting neutropenia, not associated to infections, was observed in 11 patients. No other adverse effect was observed.

Conclusions. The administration of erythropoietin appears to be a safe and useful therapy. Its efficacy should be confirmed by randomized studies.

Key words: hemolytic disease of the newborn, Rh hemolytic disease, ABO hemolytic disease, anemia, neonate.

- Sanatorio de la Trinidad Palermo, Buenos Aires.
- Consultorios de Hematología Infantil, Buenos Aires.
- Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza.
- Policlínico Bancario, Buenos Aires.

Conflicto de intereses:

El Dr. Hugo Donato se desempeña como consultor en Hematología Infantil en el Departamento de Investigación Clínica del Laboratorio Bio Sidus. Ninguno de los otros autores tiene relación con el mencionado laboratorio. Bio Sidus no proporcionó la medicación ni financió el trabajo.

Correspondencia:

Dr. Hugo Donato.
hugodonato@aol.com

Recibido: 19-9-08

Aceptado: 2-12-08

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) consiste habitualmente en transfusiones de glóbulos rojos sedimentados (GRS) y/o exanguinotransfusiones (EST), ya sea en forma intrauterina o durante los primeros días de vida. Estos procedimientos inducen una supresión intensa de la eritropoyesis, que lleva al desarrollo de una anemia hiporregenerativa tardía entre la 2ª y la 6ª semanas de vida.^{1,2} Como en estos casos la reactivación espontánea de la eritropoyesis ocurre recién entre los 2 y 4

meses de edad,^{2,3} algunos niños necesitan ser transfundidos durante este período. Por otra parte, muchos neonatos con EHRN por incompatibilidad Rh (EHRN-Rh) o con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO) grave que no han sido sometidos a ninguna práctica transfusional intrauterina o extrauterina, pueden llegar a presentar niveles muy bajos de hemoglobina sin que se produzca una respuesta eritropoyética adecuada, ya que su médula ósea es incapaz de mantener una respuesta eritropoyética adecuada en forma sostenida durante varias semanas.⁴⁻⁶

El objetivo de la presentación de esta serie de casos es comunicar la eficacia de la eritropoyetina humana recombinante (EPOHuR) para el tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la EHRN secundaria a incompatibilidad Rh, ABO o de otros antígenos eritrocitarios, independientemente de la administración previa o no de transfusiones intrauterinas (TIU), transfusiones de GRS o EST.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional sobre una serie de casos. Los sujetos en estudio fueron recién nacidos con EHRN debida a cualquier incompatibilidad de antígenos eritrocitarios. Luego del alta de la institución (1-2 semanas de vida), los niños eran derivados al hematólogo infantil para monitoreo de los valores hematológicos y seguimiento. En cada paciente se registraban los siguientes datos: edad gestacional, peso de nacimiento, tipo de nacimiento (parto vaginal o cesárea), cantidad y momento de las TIU recibidas, cantidad y momento de transfusiones de GRS o EST posnatales, requerimientos de luminoterapia y hemogramas previos.

Durante el período de seguimiento, cuando el hematócrito alcanzaba valores por debajo del límite inferior normal (media -2DE) para edad cronológica y edad gestacional, con una respuesta reticulocitaria claramente inadecuada, los niños eran incluidos en el protocolo de tratamiento. Los valores normales para edad cronológica fueron definidos de acuerdo a las tablas de Oski y Naiman⁷ y Saarinen y Siimes⁸ para recién nacidos de término, y las de Lundstrom et al⁹ para neonatos pretérmino. Para evaluar la respuesta reticulocitaria se utilizaron el Recuento Reticulocitario Corregido (RRC) y el Índice de Producción Reticulocitaria (IPR).¹⁰ El RRC fue calculado como [recuento reticulocitario (%) x (hematócrito del paciente / hematócrito normal para la edad)], y el IPR como [RRC / tiempo de maduración]; el factor de corrección para el tiempo de maduración fue 1,0 para hematócrito de 45%, 1,5 para hematócrito de 35%, 2,0 para hematócrito de 25% y 2,5 para hematócrito de 15%. Se definió respuesta reticulocitaria inadecuada como IPR menor de 1.¹⁰

Luego de explicar a los padres que se trataba de una terapia no habitual y obtener su consentimiento, los pacientes comenzaban tratamiento con EPOHuR (Hemax[®]; Bio Sidus Lab, Buenos Aires, Argentina) de acuerdo a nuestro esquema terapéutico para anemia del prematuro (250 unidades / kg, vía subcutánea, 3 días a la semana).^{11,12} Simultáneamente se comenzaban a administrar suplementos de hierro oral (6 mg / kg / día, como sulfato ferroso) y ácido fólico (1 mg / día). Todos los tratamientos fueron realizados en forma ambulatoria en el domicilio del paciente. Los niños eran estrictamente controlados durante los días siguientes y, si se

TABLA 1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento

	EHRN-Rh	EHRN-ABO	EHRN-KpA	EHRN-Todas
N	29	20	1	50
Edad gestacional (semanas)	36,2	38,2	39,0	37,0
Peso de nacimiento (g)	2.617	3.257	3.730	2.896
TIU (pacientes)	8	0	0	8
TIU por paciente	1-5	-	-	1-5
EST (pacientes)	17	2	0	19
EST por paciente	1-3	1	-	1-3
Transfusiones de GRS (pacientes)	14	9	1	24
Transfusiones de GRS por paciente	1-2	1-2	2	1-2
Edad al inicio del tratamiento (días)	25,6	22,4	37,0	24,3

EHRN: enfermedad hemolítica del recién nacido; TIU: transfusión intrauterina; EST: exsanguineotransfusión; GRS: glóbulos rojos sedimentados.

producía un descenso de hematocrito mayor de 2% o se manifestaban signos de descompensación hemodinámica (taquicardia, taquipnea, fatiga durante la alimentación, hipoxemia), se indicaba transfusión de GRS. Las transfusiones fueron administradas a niveles de hematocrito de 18-30%, dependiendo del estado clínico, la edad posnatal y el recuento reticulocitario. Los hemogramas de control fueron realizados con la frecuencia necesaria de acuerdo a la evolución del paciente, pero al menos una vez por semana. El tratamiento con EPOHuR se suspendía cuando el hematocrito alcanzaba el valor medio normal para la edad, según los criterios previamente definidos;⁷⁻⁹ posteriormente, los valores hematológicos seguían siendo monitoreados durante varias semanas.

Los hemogramas, el recuento reticulocitario y el dosaje de bilirrubina (en caso de ser necesario) fueron realizados en muestras capilares obtenidas por punción digital, para minimizar la cantidad de sangre extraída.

Para el análisis estadístico se utilizó el Epi Info™ (Versión 3.4.1, Centers for Disease Control and Prevention). La comparación entre grupos se realizó a través de la prueba de *t* para muestras no apareadas o la prueba de Mann-Whitney. Para comparaciones a través del tiempo se empleó el ANOVA para muestras repetidas. Los datos cualitativos fueron analizados mediante la prueba exacta de Fisher. Los resultados son presentados como media \pm DE. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de *p* menor de 0,05.

RESULTADOS

Entre julio de 1998 y octubre de 2007 fueron incluidos en el protocolo de tratamiento 50 niños, con los siguientes diagnósticos: EHRN-Rh, 29 pacientes; EHRN-ABO, 20 pacientes; EHRN-KpA, 1 paciente. Los datos al inicio del tratamiento se muestran en la *Tabla 1*. Previamente, 8 niños (16%) habían recibido una o más TIU, a 24 (48%) se les había administrado al menos una transfusión posnatal de GRS y 19 (38%) habían recibido EST.

Ningún paciente había recibido tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

La edad media al comienzo del tratamiento con EPOHuR fue de $24,3 \pm 12,0$ días (intervalo: 8-65 días). Los valores de hematocrito al inicio estuvieron entre 18% y 30% (media $24,1 \pm 2,8\%$) y los de IPR entre 0,05 y 0,98 (media $0,34 \pm 0,25$).

A los 7 y 14 días de tratamiento con EPOHuR el hematocrito y el IPR mostraron aumentos significativos (*Tabla 2*) ($p < 0,001$). No se observó diferencia significativa entre niños con EHRN-Rh o EHRN-ABO (*Figura 1*). En los pacientes con EHRN-Rh, la comparación entre aquellos que habían recibido TIU y los que no las habían recibido no mostró diferencia significativa (*Figura 2*), aunque se observó una tendencia a alcanzar incrementos de IPR más elevados en los niños que habían recibido TIU (*Tabla 3*).

Durante el tratamiento con EPOHuR, 7 niños (14%) recibieron una transfusión con GRS, según el siguiente detalle: EHRN-ABO, 1 paciente; EHRN-Rh con TIU, 3 pacientes; EHRN-Rh sin TIU, 3 pacientes. Las transfusiones fueron administradas a los días 2, 3, 7 (2 pacientes), 10, 16 y 24 de tratamiento (*Figuras 1 y 2*). No hubo diferencia en el porcentaje de pacientes transfundidos entre pacientes con EHRN-ABO y EHRN-Rh, ni tampoco

TABLA 3. Incrementos de hematocrito e Índice de Producción Reticulocitaria desde el comienzo del tratamiento a días 7 y 14, en niños con enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh con o sin antecedente de haber recibido transfusiones intrauterinas

TIUs	Incremento de hematocrito (%)		Incremento de IPR	
	Días 0 a 7	Días 0 a 14	Días 0 a 7	Días 0 a 14
Sí	$4,6 \pm 5,8$	$6,6 \pm 7,9$	$2,06 \pm 2,15$	$3,50 \pm 3,64$
No	$2,3 \pm 2,0$	$4,7 \pm 4,2$	$0,88 \pm 1,35$	$0,93 \pm 1,32$
<i>p</i>	0,496	0,338	0,144	0,317

TIUs: transfusiones intrauterinas;
IPR: Índice de producción reticulocitaria.

TABLA 2. Respuesta al tratamiento según tipo de incompatibilidad

Pacientes	Hematocrito (%)			IPR		
	Inicial	Día 7	Día 14	Inicial	Día 7	Día 14
Todos los pacientes	$24,1 \pm 2,8$	$26,6 \pm 3,7$	$29,1 \pm 4,0$	$0,34 \pm 0,25$	$2,06 \pm 1,93$	$2,47 \pm 2,58$
Pacientes Rh y KpA	$23,8 \pm 3,1$	$26,7 \pm 4,2$	$29,1 \pm 4,7$	$0,40 \pm 0,26$	$2,04 \pm 1,70$	$2,63 \pm 2,75$
Pacientes ABO	$24,6 \pm 2,2$	$26,5 \pm 3,1$	$29,1 \pm 3,1$	$0,28 \pm 0,23$	$2,10 \pm 2,66$	$1,44 \pm 0,53$

IPR: Índice de producción reticulocitaria.

entre los niños con EHRN-Rh que habían recibido TIU y los que no las habían recibido.

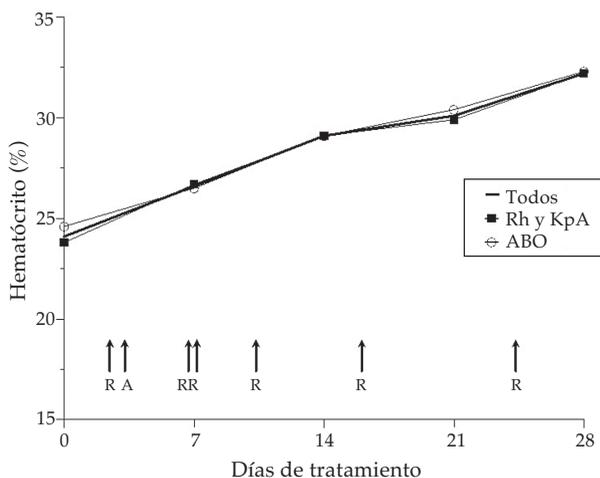
La duración del tratamiento con EPOHuR varió entre 14 y 94 días (media \pm DE: $36,1 \pm 14,2$ días); no se observaron diferencias entre pacientes con EHRN-ABO y EHRN-Rh ($32,5 \pm 8,4$ contra $38,6 \pm 16,7$ días, respectivamente; $p=0,161$) ni entre niños con EHRN-Rh que habían o no recibido TIU ($44,7 \pm 26,9$ contra $36,3 \pm 11,2$ días, respectivamente; $p=0,571$).

Durante el tratamiento con EPOHuR se observó neutropenia, con recuentos absolutos de neutrófilos entre $0,5$ y $1,0 \times 10^9/l$, en 11 niños, pero no se asoció con ningún episodio infeccioso. La neutropenia fue de corta duración y resolución espontánea, no habiendo requerido suspensión de la EPOHuR en ningún caso. No se observó trombocitosis ni otros efectos adversos durante el período de tratamiento. El ritmo de crecimiento fue normal en todos los niños.

DISCUSIÓN

Los recién nacidos con EHRN-Rh frecuentemente desarrollan una anemia hiporregenerativa tardía, de comienzo a las 2-6 semanas de vida.^{1,2} En un estudio retrospectivo sobre 36 neonatos con EHRN-Rh, Al-Alaiyan y Omran observaron que el 83% de ellos había desarrollado anemia tardía.¹³ La anemia se caracteriza por presentar reticulocitopenia, niveles inapropiadamente bajos de eritropoyetina sérica e hipoplasia eritroide en médula ósea.^{1,2,14}

FIGURA 1. Valores promedio de hematócrito durante el tratamiento



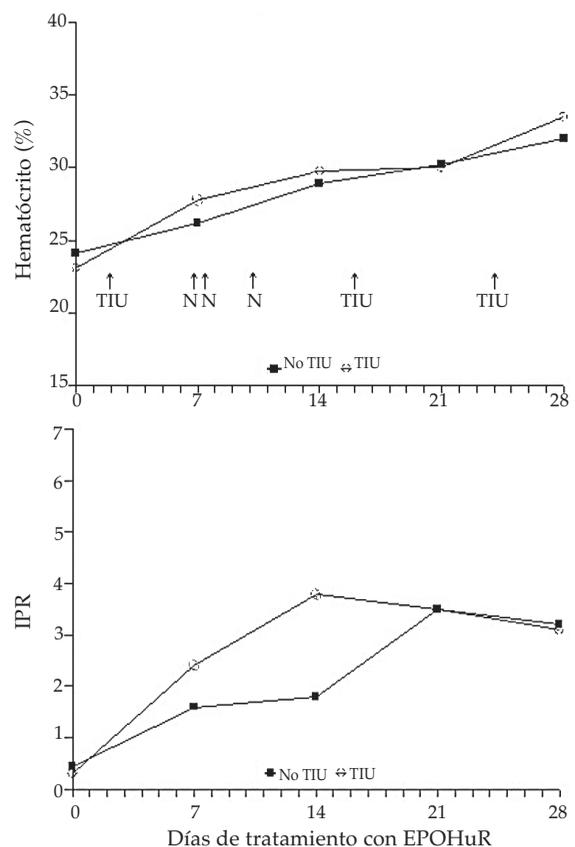
Las flechas indican transfusión de glóbulos rojos sedimentados. R: niños con enfermedad hemolítica Rh; A: niños con enfermedad hemolítica ABO.

También se ha comunicado la ocurrencia de esta anemia hiporregenerativa tardía en neonatos con EHRN por incompatibilidad ABO o Kell.¹⁵⁻¹⁷

La etiología de la anemia hiporregenerativa tardía no está totalmente aclarada. Además de la hemólisis continua secundaria a la persistencia de anticuerpos maternos circulantes, han sido implicados otros mecanismos:

- Destrucción intramedular de precursores eritroides, en niños con EHRN por incompatibilidad Rh o Kell;¹⁸⁻²⁰
- Supresión de la hemopoyesis como consecuencia de TIU o EST intrauterinas;^{1,2,14,20-22}
- Inhibición de la eritropoyesis inducida por transfusiones de GRS o EST posnatales;²³

FIGURA 2. Valores promedio de hematócrito e índice de producción reticulocitaria durante el tratamiento en niños con enfermedad hemolítica Rh con y sin antecedente de transfusiones intrauterinas



TIU: transfusión intrauterina; EPOHuR: eritropoyetina recombinante; IPR: índice de producción reticulocitaria. Las flechas indican transfusión de glóbulos rojos sedimentados en niños que recibieron transfusión intrauterina (TIU) y en niños que no la recibieron (N).

- d) Niveles inapropiadamente bajos de eritropoyetina en relación al grado de anemia;^{1,2,16,17,21,24,25}
- e) Incapacidad de la médula ósea neonatal para mantener durante varias semanas un ritmo de eritropoyesis lo suficientemente elevado como para compensar el aumento de la destrucción de glóbulos rojos, como se ha descrito en pacientes con anemias hemolíticas congénitas.^{4-6,26,27}

Debido a que la resolución espontánea de esta anemia hiporregenerativa recién se produce a los 2-4 meses de vida, es frecuente que los neonatos afectados deban recibir transfusiones de GRS durante este período.^{2,3,13,28,29} En una serie publicada, la edad promedio de administración de transfusiones fue 43 días.¹³ Uno de los factores involucrados en la patogenia de la anemia tardía es la síntesis disminuida de eritropoyetina. Millard et al. comunicaron que el valor promedio antes de la primera transfusión posnatal, en 12 neonatos con EHRN-Rh grave que habían recibido TIU y desarrollaron anemia tardía, fue de 6,2 gr/dl de hemoglobina, mientras que el recuento reticulocitario (0,8%) y la eritropoyetina sérica (23 mU/ml) mostraron valores inapropiadamente bajos en relación al grado de anemia.² Al-Alaiyam y Omran comunicaron que el nivel promedio de eritropoyetina sérica pretransfusional fue de 21,2 mU/ml.¹³ También se han comunicado concentraciones inapropiadamente bajas de eritropoyetina sérica en dos neonatos con EHRN secundaria a aloinmunización Kell.^{16,17}

Koenig et al. demostraron, en niños con EHRN-Rh, que las células progenitoras eritroides de médula ósea mantienen su capacidad de respuesta a la estimulación por EPOHuR.¹ Sobre la base de estas observaciones, diferentes autores han investigado la utilidad del tratamiento con EPOHuR como alternativa posible a la terapia transfusional. Varios estudios no controlados con escaso número de pacientes, en neonatos con EHRN-Rh que habían recibido TIU o EST, comunicaron que la EPOHuR inducía aumento significativo del recuento reticulocitario, que llevaba a un incremento gradual y sostenido de los niveles de hemoglobina, con supresión o disminución de la necesidad transfusional en la mayoría de ellos.^{14,22,24,30-32}

En el único estudio prospectivo controlado publicado hasta la fecha, sobre 20 neonatos aleatorizados para recibir EPOHuR o placebo, Ovali et al. observaron un requerimiento transfusional significativamente menor en el grupo tratado con EPOHuR que en el medicado con placebo (1,8 contra 4,2 transfusiones/paciente, respectivamente).³³ Estos investigadores continuaron con el mismo esquema terapéutico en los 103 casos subsi-

guientes y lograron que la mayoría (55%) no recibiera transfusión alguna.²⁵

Los resultados del tratamiento con EPOHuR en neonatos con EHRN-Rh que no habían recibido TIU han sido comunicados en tres casos. En dos de ellos fue útil para evitar transfusiones, pero el tratamiento fracasó en el restante caso.^{29,34,35} También se ha comunicado que el tratamiento con EPOHuR fue exitoso en EHRN secundaria a sensibilización anti-Kell, una enfermedad en la cual hay evidencia experimental *in vitro* que demuestra que los anticuerpos anti-Kell pueden causar supresión de la eritropoyesis por inhibición del crecimiento de los progenitores eritropoyéticos:²⁰ Dhodapkar y Blei y Manoura et al. observaron aumento del recuento reticulocitario y resolución de la anemia en dos neonatos afectados, evitándose así la transfusión de GRS.^{16,17} En lo concerniente a EHRN-ABO, Lakatos et al. comunicaron que el tratamiento con EPOHuR fue efectivo para evitar transfusiones de GRS en un neonato cuyos padres eran Testigos de Jehová.³⁶

Basándonos en estas observaciones y considerando que la anemia hiporregenerativa de la EHRN puede desarrollarse en niños con cualquier tipo de incompatibilidad, independientemente de haber sido sometidos o no a algún procedimiento transfusional, decidimos comenzar tratamiento con EPOHuR en todos los neonatos con anemia grave acompañada de una respuesta reticulocitaria inadecuada. Como este no fue un estudio aleatorizado, sino un protocolo de tratamiento diseñado para evitar transfusiones, no hubo grupo control para comparación. Debido a que la evolución de la EHRN y el tiempo requerido para su resolución espontánea varían de un paciente a otro, es difícil poder determinar la eficacia del tratamiento en un estudio no controlado. Sin embargo, los incrementos significativos de hematócrito y recuento reticulocitario alcanzados en nuestros pacientes parecen confirmar la eficacia de la EPOHuR para inducir una respuesta eritropoyética adecuada.

Se observó una tendencia a alcanzar recuentos reticulocitarios más elevados en los neonatos que habían recibido TIU; no se pudo demostrar diferencia significativa entre estos pacientes y los que no habían recibido TIU. Algunos autores creen poco probable que las TIU desempeñen un papel mayor en la fisiopatogenia de la anemia hiporregenerativa tardía, ya que esta patología fue descrita antes del advenimiento de este procedimiento y también puede ocurrir en niños sin historia de TIU.^{13,15,18} Por el contrario, los resultados comunicados por Zuppa et al. en 6 recién nacidos parecieron

correlacionar la eficacia del tratamiento con EPOHuR con el volumen de eritrocitos recibido con las TIU; sin embargo, la mayoría de estos neonatos eran pretérminos con otras patologías idóneas para causar anemia.³¹ La influencia de las EST posnatales sobre el desarrollo de la anemia tardía ha sido poco investigada; en una serie, la mayoría de los niños a los cuales se les había realizado EST no desarrollaron anemia tardía.¹³ Nuestros resultados parecen confirmar que otros factores, distintos de la inhibición de la eritropoyesis inducida por procedimientos transfusionales, pueden jugar un papel importante en la fisiopatología y la evolución de la EHRN.

En nuestra población, 7 niños requirieron transfusiones de GRS durante el tratamiento con EPOHuR, pero en 2 de ellos se les administró los días 2 y 3 luego de comenzado el tratamiento. Estudios sobre los factores que regulan la liberación de las células hemopoyéticas desde la médula ósea han demostrado que los eritrocitos recién sintetizados alcanzan el torrente sanguíneo pasados 4-6 días de maduración en la médula ósea.³⁷ También hay evidencia experimental que demuestra que las unidades formadoras de colonias-eritropoyéticas (CFU-E), en presencia de EPOHuR, recién desarrollan colonias de eritroblastos luego de 7 días de cultivo.³⁸ Basados en esta evidencia, creemos que las dos transfusiones tempranas no deben ser atribuidas a falla de tratamiento. Por lo tanto, sólo 5 pacientes (10%) fueron transfundidos debido al fracaso de la EPOHuR para inducir una respuesta eritropoyética adecuada. Como no hubo grupo control, no podemos alcanzar conclusiones definitivas relativas a la eficacia de la EPOHuR para disminuir el requerimiento transfusional en nuestros pacientes. Sin embargo, las series publicadas han comunicado, en pacientes con EHRN-Rh que no han recibido tratamiento con EPOHuR, porcentajes de transfusión de 83-100%,^{13,33} notablemente mayores que los de nuestra población estudiada.

Respecto al tratamiento con EPOHuR para la EHRN-ABO grave, sólo ha sido publicado un caso.³⁶ En nuestra serie, no se observó diferencia en la respuesta al tratamiento entre 20 pacientes con EHRN-ABO y 29 niños con EHRN-Rh. Como ninguno de los pacientes con EHRN-ABO había recibido TIU, nuestros resultados parecen apoyar la hipótesis de que factores como la síntesis deficiente de eritropoyetina y la incapacidad de la médula ósea neonatal para sostener una respuesta eritropoyética adecuada juegan un papel más importante que las TIU en la patogenia de la anemia hiporregenerativa tardía.

Durante el período de tratamiento se detectó neutropenia en 11 niños, que se resolvió espontáneamente y no se asoció con evento infeccioso alguno. Considerando que en neonatos con EHRN grave que no han recibido EPOHuR es frecuente la neutropenia de 3-5 días de duración,^{39,40} pensamos que se la debería interpretar más como un episodio asociado a la enfermedad hemolítica que un efecto adverso del tratamiento.

CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, esta es la mayor serie prospectiva de neonatos con EHRN tratados con EPOHuR publicada hasta la fecha y la única que incluyó niños con EHRN-ABO grave. De acuerdo a nuestros resultados, la administración de EPOHuR parece ser una terapia segura y eficaz para la anemia hiporregenerativa tardía de la EHRN secundaria a incompatibilidad Rh, ABO o de otros antígenos eritrocitarios, independientemente de la administración previa de algún procedimiento transfusional. Sin embargo, considerando que nuestro estudio no dispuso de grupo control, estos resultados deben ser tomados con cautela y confirmados por estudios aleatorizados. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Koenig JM, Ashton DR, De Vore GR, Chistensen RD. Late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1989; 115:315-8.
2. Millard DD, Gidding SS, Socol ML, et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990; 117:447-54.
3. Bowman JM. Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SA, eds. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Filadelfia: WB Saunders; 1998: págs. 53-78.
4. Yamashita H, Kukita J, Ohga S, et al. Serum erythropoietin levels in term and preterm infants during the first year of life. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 213-8.
5. Cariani L, Romano EL, Martinez N, et al. Abo-haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN): factors influencing its severity and incidence in Venezuela. *J Trop Pediatr* 1995; 41:14-21.
6. Kling PJ, Schmidt RL, Roberts RA, Widness JA. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. *J Pediatr* 1996; 128:791-6.
7. Oski FA, Naiman JL. *Hematologic problems in the newborn*. Filadelfia: WB Saunders; 1972. Pág.13.
8. Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 1978; 92:414.
9. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low birth weight infants? *J Pediatr* 1977; 91:882-7.
10. Turgeon ML. Normal erythrocyte lifecycle and physiology. En: Turgeon ML, ed. *Clinical hematology: theory and procedures*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Págs. 71-98.
11. Donato H, Rendo P, Vivas N, et al. Recombinant human

- erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing three different doses. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 3:279-85.
12. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early vs. late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: Results of a randomized, placebo-controlled, multicentered trial. *Pediatrics* 2000; 105:1066-72.
 13. Al-Alaiyan S, Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1999; 27:112-5.
 14. Scaradavou A, Inglis S, Peterson P, et al. Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: Use of erythropoietin to treat the late anemia. *J Pediatr* 1993; 123:279-84.
 15. Smith CH. Chronic congenital aregenerative anemia (pure red-cell anemia) associated with iso-immunization by the blood group factor A. *Blood* 1949; 697-705.
 16. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:69-70.
 17. Manoura A, Korakaki E, Hatzidakis E, et al. Use of recombinant erythropoietin for the management of severe hemolytic disease of the newborn of a K0 phenotype mother. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24:69-73.
 18. Giblett ER, Varela JE, Finch CA. Damage to the bone marrow due to Rh antibody. *Pediatrics* 1956; 17:37-44.
 19. Burk CD, Malatack JJ, Ramsey G. Misleading Rh phenotype and severe prolonged anemia in hemolytic disease of the newborn. *Am J Dis Child* 1987; 141:712-3.
 20. Vaughan JL, Manning M, Warwick RM, et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998; 338:798-803.
 21. Thorp JA, O'Connor T, Callenbach J, et al. Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:79-81.
 22. Nicaise C, Gire C, Casha P, et al. Erythropoietin as treatment for late hyporegenerative anemia in neonates with Rh hemolytic disease after in utero exchange transfusion. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17:22-4.
 23. Smith CH, Schulman Y, Ando R, Stern G. Studies in Mediterranean (Cooley's) anemia. II. The suppression of hemopoiesis by transfusions. *Blood* 1955; 10:707-11.
 24. Ohls RK, Wirkus PE, Christensen RD. Recombinant erythropoietin for the late hyporegenerative anemia of Rh hemolytic disease. *Pediatrics* 1992; 90: 678-80.
 25. Ovali F. Late anaemia in Rh haemolytic disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F44-6.
 26. Lux SE, Palek J. Disorders of the red cell membrane. En: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: principles and practice of hematology*. Nueva York: Lippincott; 1995. Págs. 1701-95.
 27. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al. ESPHI working group on hemolytic anemias: Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J* 2000; 1:146-52.
 28. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Filadelfia: WB Saunders; 1992. Págs. 44-73.
 29. Pessler F, Hart D. Hyporegenerative anemia associated with Rh hemolytic disease: Treatment failure of recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 689-93.
 30. Nenadov Beck M, Dessing C, Vial Y, Hohlfeld P. Efficacy of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemic neonates after intrauterine transfusions. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:333.
 31. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, et al. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anemia in intrauterine transfused neonates with Rh-haemolytic disease. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:270-4.
 32. Donato H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:723-34.
 33. Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: Use of recombinant human erythropoietin (A pilot study). *Pediatr Res* 1996; 39:831-4.
 34. Wacker P, Ozsahin H, Stelling MJ, Humbert J. Successful treatment of neonatal rhesus hemolytic anemia with high doses of recombinant human erythropoietin. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 279-82.
 35. Kayemba-Kays's S, Christin P, Yahouanc-Lapalle H, Oriot D. Anémie néonatale par incompatibilité rhésus traitée par érythropoïétine. *Arch Pediatr* 2004; 11:868-9.
 36. Lakatos L, Csathy L, Nemes E. "Bloodless" treatment of a Jehova's witness infant with ABO hemolytic disease. *J Perinatol* 1999; 19:530-2.
 37. Botwell TH, Callender S, Mallett B, Witts LT. Study of erythropoiesis using tracer quantities of radioactive iron. *Br J Haematol* 1956; 2:1-16.
 38. Bondurant M, Kelley L, Koury MJ. Is erythropoietin a differentiation factor, a mitotic factor, or a survival factor? En: Bauer C, Koch MM, Scigalla P, Wiczorek L, eds. *Erythropoietin. Molecular physiology and clinical applications*. Nueva York: Marcel Dekker; 1993. Págs. 241-53.
 39. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Perinatol* 1989; 9: 126-30.
 40. Schibler K. Leukocyte development and disorders during the neonatal period. En: Christensen RD, ed. *Hematological problems of the neonate*. Filadelfia: WB Saunders; 2000. Págs. 311-42.