

<b>Púrpura trombocitopénica inmune</b>	<b>512</b>	<b>Anemia del prematuro</b>	<b>523</b>
Introducción	512	Introducción	523
Diagnóstico, fases y gravedad de la enfermedad	513	Fisiopatología	523
Objetivo terapéutico. Definición de la respuesta	513	Tratamiento: transfusión sanguínea y eritropoyetina	524
PTI refractaria	514	Eritropoyetina	525
PTI en la infancia	514	Hierro	527
Atención farmacéutica	521	Conclusiones	529
		<b>Bibliografía</b>	<b>529</b>

Las patologías hematológicas seleccionadas en este capítulo, anemia del prematuro y púrpura trombocitopénica inmune, son entidades con las que pediatras y neonatólogos se enfrentan en su día a día y en las que, a día de hoy, se sigue debatiendo el enfoque terapéutico más adecuado. En el caso de la anemia, uno de los aspectos más controvertidos es el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (EPOrh), mientras que en la púrpura la cuestión que probablemente esté siendo objeto de mayor atención es hasta cuándo mantener una actitud expectante antes de intervenir, tanto en los casos recién diagnosticados como en las formas crónicas de la enfermedad.

## PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

### Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una de las enfermedades hematológicas autoinmunes más comunes en la infancia. En el documento publicado en 2009 por un grupo internacional de expertos cuyo objetivo era estandarizar la terminología, las definiciones y los criterios clínicos y de respuesta de esta patología fue rebautizada como púrpura trombocitopénica inmune (1). Así, "inmune" sustituyó a "idiopática" con la intención de destacar la im-

portancia de los mecanismos inmunológicos de la enfermedad. Se conservó el acrónimo ITP (*Immune ThrombocitoPenia*) debido a su extendida utilización y difusión previas y para facilitar las búsquedas bibliográficas. La PTI consiste en una alteración autoinmune caracterizada por un descenso transitorio o persistente del componente plaquetario que se puede atribuir, según la visión más tradicional, a una acelerada destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos, a la que más recientemente se han unido complejos mecanismos en los que los linfocitos T y una producción alterada de plaquetas desempeñan papeles destacados.

Este consenso describe a la PTI primaria como una reducción aislada del número de plaquetas por debajo de  $100.000/\text{mm}^3$  en ausencia de otras causas o alteraciones que puedan estar asociadas a la trombocitopenia, mientras que se consideran PTI secundarias las formas de trombocitopenia mediadas por mecanismos inmunológicos que no son PTI primarias. Esta diferenciación es importante clínicamente debido a que ambas entidades tienen una historia natural y un manejo diferentes. En el caso de la PTI secundaria el tratamiento la mayoría de las veces está dirigido a la enfermedad subyacente. Los signos y síntomas de la PTI son varia-

dos y pueden ir desde hematomas aislados o petequias hasta situaciones más graves, como una hemorragia gastrointestinal, cutánea, mucosa o incluso una intracraneal (HIC) (2).

#### Diagnóstico, fases y gravedad de la enfermedad

El diagnóstico de la PTI se realiza por exclusión. Hay que descartar otras causas de trombocitopenia, como enfermedad autoinmune (p.e., lupus eritematoso sistémico), vacunación reciente, infección sistémica (p.e., VIH y VHC), exposición a determinados fármacos (quinina y heparina) o enfermedades hematológicas primarias que afectan a la médula ósea, como las leucemias o los síndromes mielodisplásicos.

Se establece como punto de corte para orientar el diagnóstico un recuento plaquetario inferior a  $100.000/\text{mm}^3$  frente al comúnmente utilizado de  $150.000/\text{mm}^3$ , ya que no es infrecuente que muchas personas sanas presenten una cifra de plaquetas comprendida entre 100.00 y  $150.00/\text{mm}^3$ . En cuanto a los términos empleados para describir las fases y la gravedad de la enfermedad, el adjetivo "aguda" de la división clásica de PTI en aguda o crónica se desestima y se introducen los términos:

- PTI de nuevo diagnóstico para describir todos los casos en el momento del diagnóstico.
- PTI persistente para agrupar a los pacientes en los que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico va de los 3 a los 12 meses.
- El término PTI crónica se conserva para clasificar a los pacientes que continúan con trombocitopenia 12 meses después del diagnóstico (aunque por el momento la mayoría de las publicaciones pediátricas conserva el punto de corte en 6 meses).

Hasta este consenso el criterio para clasificar la enfermedad en leve, moderada o grave se basaba en el grado de trombocitopenia. Sin embargo, éstos y muchos otros expertos consideran que no sólo la cifra de plaquetas, sino

también otros factores (edad, estilo de vida, comorbilidades que predispongan al sangrado, etc.), deben tenerse en cuenta para establecer la gravedad de la enfermedad y utilizan el término PTI grave para referirse a pacientes que presentan síntomas de sangrado lo suficientemente importantes para instaurar un tratamiento o cambiar la estrategia terapéutica en caso de que ya se hubiera iniciado algún tipo de terapia. No obstante, las herramientas disponibles para valorar estos síntomas no se han validado en estudios prospectivos de peso.

#### Objetivo terapéutico. Definición de la respuesta

El objetivo del tratamiento de la PTI no consiste en alcanzar únicamente un número de plaquetas que se sitúe dentro de los límites de la normalidad, sino el nivel de plaquetas seguro para cada paciente que prevenga la aparición de hemorragias y garantice su calidad de vida con la menor toxicidad posible. Por ello resulta crítico valorar con detenimiento si iniciar o no un tratamiento mientras los pacientes estén asintomáticos, independientemente del grado de trombocitopenia. Esto resulta especialmente importante en los niños, dado el carácter benigno y autolimitado que presenta la PTI en los mismos (3).

No obstante, no se debe olvidar que el recuento plaquetario es un parámetro objetivo, fácil de medir y comparar y de suficiente relevancia clínica para considerarse a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento, junto con los síntomas hemorrágicos y la calidad de vida del paciente. La definición de la respuesta a un tratamiento tiene en cuenta estos aspectos:

- Se define respuesta completa a un tratamiento como cualquier recuento plaquetario de al menos  $100.000/\text{mm}^3$  en ausencia de sangrado.
- Respuesta significa alcanzar un nivel de plaquetas comprendido entre  $30.000$  y  $100.000/\text{mm}^3$  que además sea el doble del valor basal, también en ausencia de síntomas de sangrado.

- Ausencia de respuesta supone una cifra de plaquetas inferior a 30.000/mm<sup>3</sup> o inferior al doble del valor basal o presencia de hemorragia.

Es importante prestar atención al momento en el que se mide la respuesta plaquetaria, ya que está directamente relacionada con el mecanismo de acción del fármaco empleado. En el caso de practicarse una esplenectomía debe valorarse la respuesta en términos de cifras de plaquetas 1 o 2 meses después de la intervención y tras haber retirado cualquier tratamiento concomitante. Se define como tiempo de respuesta al tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento y la consecución de una respuesta o respuesta completa. La duración de la respuesta se calcula como el tiempo transcurrido entre el momento en el que se alcanzó una respuesta completa o respuesta hasta la pérdida de dicha situación, aunque en este contexto también hay que considerar si el tratamiento ensayado tenía por objetivo curar la enfermedad o alcanzar una remisión prolongada o si se trata de un tratamiento más orientado a su administración de forma continua o en dosis repetidas, una especie de terapia de mantenimiento.

#### **PTI refractaria**

Un paciente presenta PTI refractaria cuando ya se ha sometido a una esplenectomía tras la cual no alcanzó una respuesta o, de haberla alcanzado, posteriormente desapareció, y además presenta las características de una PTI grave o un riesgo de sangrado que requiere tratamiento desde el punto de vista clínico. En este caso la respuesta al tratamiento tiene que ver con su capacidad para mantener unas cifras de plaquetas suficientes para prevenir sangrados clínicamente significativos con la menor toxicidad posible. En el caso de los niños resulta más complejo establecer cuándo una PTI se vuelve refractaria, ya que en este grupo de pacientes la esplenectomía se retrasa todo lo posible en el tiempo dada la historia natural de la enfermedad. Por ello, tanto en pacientes adultos como en niños no esplenectomizados se describe como PTI refractaria a la que no

responde a uno o más agentes empleados para su tratamiento.

Los pacientes con PTI refractaria pueden necesitar tratamiento a demanda, que es aquel que se utiliza para elevar temporalmente la cifra de plaquetas antes de someter al paciente a un procedimiento invasivo o después de un traumatismo o una hemorragia grave (SNC, gastrointestinal o genitourinario). En este caso, la respuesta a la terapia se define como el control del sangrado ante la situación específica, de manera que las plaquetas se eleven lo suficiente para llevar a cabo la intervención o reducir al máximo la hemorragia postraumática en cuestión.

También pueden necesitar tratamiento adyuvante con fármacos que no son específicos de la PTI pero que reducen el sangrado, como los agentes antifibrinolíticos.

#### **PTI en la infancia**

Se aborda el tratamiento de la PTI centrándose en el grupo de población que interesa, los niños, si bien la mayoría de los fármacos que se citan se emplean tanto en adultos como en pediatría. No obstante, antes resulta interesante exponer algunas de las peculiaridades de la PTI en este grupo. La incidencia en niños con menos de 15 años es más alta que en los adultos; se sitúa en 4-5/100.000. La PTI afecta de igual manera a niños que a niñas, su comienzo suele ser repentino y frecuentemente precede a la aparición de la enfermedad una infección en el tracto respiratorio superior y en menor medida una infección de tipo vírico o la inmunización con vacunas (el riesgo de PTI tras la vacuna triple vírica se estima aproximadamente en 1/25.000 dosis [3]). También se ha observado una fluctuación estacional en cuanto al diagnóstico de la enfermedad, que alcanza un pico en primavera (4).

#### **PTI DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y PTI CRÓNICA: CUÁNDO Y CÓMO TRATAR**

Aproximadamente un 20% de los niños con PTI desarrolla PTI crónica y hay suficiente eviden-

cia que defiende que la edad superior a 10 años, un comienzo insidioso de la enfermedad y el género femenino se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar PTI persistente o crónica. Por el contrario, en la mayoría, un 75-80%, se espera que la trombocitopenia entre en remisión a los 6 meses de su aparición (5), en muchas ocasiones sin recibir terapia específica. Además la mayoría de los niños con PTI de nuevo diagnóstico apenas presentan síntomas significativos de sangrado, por lo que muchas guías y sociedades recomiendan que en niños sin hemorragia o con un sangrado leve (definido como manifestaciones cutáneas, como hematomas o petequias) el manejo inicial sea la observación, independientemente del número de plaquetas, y consideren tratar solamente a pacientes con una hemorragia abierta y recuento plaquetario inferior a  $20.000/\text{mm}^3$  o a aquellos con hemorragias que amenacen algún órgano o la vida del paciente, independientemente del número de plaquetas. Sí es necesario tratar si el paciente va a ser sometido a algún procedimiento o técnica que represente una amenaza de sangrado.

En el caso de la PTI crónica el objetivo fundamental del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente; el médico y el paciente/familiares deben consensuar el plan de tratamiento (6), teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas, las necesidades del paciente, su estilo de vida, los posibles efectos adversos y morbilidades asociados a los tratamientos, así como el nivel sociocultural de la familia y la distancia del domicilio a un centro hospitalario, entre otros.

En cualquier caso, es muy necesario que las familias y los niños conozcan los riesgos que conlleva una probable hemorragia, estén alerta ante cualquier signo relacionado, contemplan un estilo de vida, especialmente en lo referente a actividades deportivas o juegos, de acuerdo con la situación clínica y consideren la opción de portar algún tipo de identificación que alerte sobre la enfermedad en caso de emergencia médica. Se ha de valorar la hospitalización

cuando existe una hemorragia intensa, factores de riesgo de sangrado o recuento plaquetario inferior a  $20.000/\text{mm}^3$  y un sangrado de mucosas que requiera intervención. En esta situación hay que evitar las punciones i.m. y las vasculares en vasos de difícil compresión, así como la administración de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes.

La complicación más devastadora y temida de la PTI en niños es la HIC y su prevención constituye un objetivo prioritario (7). Su incidencia se sitúa entre un 0,1 y un 0,9% según la mayoría de los autores (8); no es posible predecir qué niños desarrollarán una HIC, aunque se sabe que son factores de riesgo la presencia de un traumatismo craneoencefálico, el empleo de fármacos antiagregantes y malformaciones arteriovenosas. Tampoco hay evidencia de que el tratamiento farmacológico reduzca la incidencia de HIC.

#### TRATAMIENTO INICIAL. PTI DE NUEVO DIAGNÓSTICO

##### Corticoides

Fundamentan su eficacia en términos de recuperación plaquetaria, pero no en cuestión de morbilidad o mortalidad. Toda la información sobre corticoides en niños con PTI procede de ensayos realizados en casos de comienzo reciente, no en la PTI crónica. Cuando se prescriben corticoides como tratamiento inicial no hay evidencia que apoye un esquema posológico concreto. El tratamiento prolongado con este tipo de fármacos debe ser evitado en la población pediátrica debido a sus conocidos efectos adversos.

El mecanismo de acción es el siguiente:

- Inhiben la fagocitosis y síntesis de anticuerpos antiplaquetarios. Interfieren en el aclaramiento de plaquetas cubiertas con anticuerpos.
- Mejoran la producción plaquetaria y aumentan la estabilidad endotelial microvascular.

En cuanto a la posología, los esquemas más empleados o esquemas de altas dosis son los

NOMBRE COMERCIAL	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN AUTORIZADA	POSOLOGÍA
KIOVIG® solución para perfusión PRIVIGEN® solución para perfusión	100 mg/ml	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días
OCTAGAMOCTA® solución para perfusión FLEBOGAMMA® solución para perfusión	50 mg/ml	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días
GAMMAGARD® polvo	50 o 100 mg/ml (según reconstitución)	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días

Tabla 1. *Presentaciones comerciales IgIV autorizadas en la PTI*

que consisten en la administración de aproximadamente 4 mg/kg/día v.o. o vía parenteral de prednisona o un corticoide equivalente:

- Prednisona v.o., diversos esquemas:
  - 1-2 mg/kg/día (máximo de 60-80 mg/día) durante 14-21 días.
  - 4 mg/kg/día durante 7 días seguido de reducción gradual de la dosis hasta el día 21.
  - 4 mg/kg/día durante 4 días sin descenso escalonado de la dosis.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/día v.o. o i.v. durante 3 días. Más común en casos de mayor urgencia por sangrado.

Los efectos adversos más comunes son: dolor estomacal, hiperglucemia, ganancia de peso, irritabilidad, acné, etc. Otros más graves son: retraso en el crecimiento, osteopenia, hipertensión, mayor riesgo de infecciones, úlcera gástrica, sangrados y reflujo.

Se recomienda administrar con comidas para reducir las molestias gastrointestinales.

A favor tiene que es una medida coste-efectiva y en contra que en caso de ser necesario retra- tar a un paciente o tratar más de 2-3 semanas

puede inducir efectos adversos graves. Si los corticoides son el tratamiento de primera elección se recomienda realizar un examen de médula ósea para descartar un posible caso de leucemia encubierto, en cuyo caso la utilización de corticoides sería fatal (9).

El tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria es de 2-7 días. Un 60-70% de los pacientes alcanza las 20.000 plaquetas a las 48 horas.

*Inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) (tabla 1)*

Se ha observado que los niños con PTI aguda previamente no tratados experimentan una elevación del nivel de plaquetas más rápidamente con IgIV que con corticoides. Las IgIV desarrollan su acción tanto si el paciente ha sido sometido como si no a una esplenectomía previa.

El mecanismo de acción es el siguiente:

- Enlentecen el aclaramiento de la circulación de las células sanguíneas cubiertas con anticuerpos mediante la inhibición de la actividad de las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial; bloquean los receptores Fc de los macrófagos.
- Inducen la expresión de los receptores inhibitorios Fc de los macrófagos.

El esquema más tradicional consiste en una dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días pero diversos estudios han sugerido que dosis más bajas son también efectivas:

- IgIV: 0,8-1 g/kg en dosis única, pudiendo repetir la administración de una dosis en función de la situación clínica del paciente y el seguimiento de la cifra de plaquetas.
- IgIV: 250 mg/kg/día durante 2 días.

Se recomienda premedicar con paracetamol o antihistamínicos.

Los efectos adversos más comunes son: síntomas pseudogripales, como dolor de cabeza, náuseas, vómitos o fiebre (15-75% de los pacientes). Otros menos frecuentes pero más graves son: anafilaxia, meningitis aséptica y fallo renal.

En contra está el coste y los largos tiempos de administración y a favor que el inicio de la respuesta es más rápido que con los corticoides.

El tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria es de 1-2 días. El 70-80% de los pacientes alcanza cifras de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> a las 48 horas.

*Inmunoglobulina humana anti-D*

El mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la función del sistema reticuloendotelial por secuestro de glóbulos rojos autólogos cubiertos por inmunoglobulina.

En cuanto a la posología, generalmente se recomienda una única dosis de 50 y 75 mcg/kg administrado como infusión i.v. o inyección s.c.

Actualmente en España existen dos presentaciones comerciales de inmunoglobulina humana anti-D, ninguna autorizada para esta indicación; ambas presentan una concentración de 750 UI (150 mcg/ml). La vía de administración recomendada es la i.v. en infusión corta o la s.c. Se recomienda premedicar con paracetamol y difenhidramina.

Los efectos adversos más comunes son: escalofríos, anemia grave, fiebre, dolor de cabeza,

	CORTICOIDES	IgIV	Anti-D
Ventajas	v.o. Bajo coste Administración ambulatoria Efectos adversos dependientes de la duración del tratamiento	No requiere examen de la médula ósea Respuesta más rápida que los corticoides	No requiere examen de la médula ósea Respuesta más rápida que los corticoides
Desventajas	Se requiere examen de médula ósea (en primera línea) Respuesta más lenta que la inmunoterapia	i.v. Administración en centro sanitario, generalmente con ingreso Coste elevado Requiere premedicación Mayor duración de la administración y monitorización postinfusión	i.v. Administración en centro sanitario Coste elevado Requiere premedicación Requisito: pacientes Rh (+) y no esplenectomizados
Coste	4 mg/kg/día = 0,018 €/kg/día	1 g/kg = 36,957 €/kg	75 mcg/kg = 9,274 €/kg
Niño de 20 kg	0,35 €/día	739,14 €	185,5 €

Tabla 2. Comparación de los tratamientos de primera línea. Precios de compra del Servicio de Farmacia obtenidos en marzo de 2011

TRATAMIENTO	INTERVALO DE LA DOSIS	DURACIÓN/FRECUENCIA	TIEMPO (DÍAS) HASTA LA RESPUESTA INICIAL	TIEMPO (DÍAS) HASTA LA RESPUESTA PICO
Prednisona	0,25-4 mg/kg	4 días c/4 semanas	4-14	7-28
Dexametasona	20-25 mg/m <sup>2</sup> o dosis absoluta de 40 mg/día	4 días c/2-4 semanas	2-14	4-28
IvIG	0,25-2 g/kg	1-5 días	1-3	2-7
Ig anti-D	25-75 mcg/kg	1 día c/1-5 semanas	1-3	3-7

Tabla 3. *Esquemas de tratamiento de primera línea en la PTI persistente/crónica*

náuseas y hemoglobinuria. Menos común pero más grave es la hemólisis masiva.

A favor están el coste, inferior al de las IgIV, y el menor tiempo de administración y en contra se hallan los siguientes:

- Sólo se puede administrar a pacientes Rh positivos (los Rh negativos no responden al tratamiento) y en pacientes esplenectomizados se ha comprobado que es ineficaz.
- Es inevitable cierto grado de hemólisis, el descenso medio en los niveles de hemoglobina es de 0,5-1 g/dl, aunque la mayoría de los casos no precisa intervención. Parece que la vía s.c. se asocia con menor incidencia de reacciones hemolíticas graves. En ocasiones se produce una hemólisis intravascular grave (0,1-1,5%). Los niños y sus familias deben estar alerta sobre la necesidad de avisar en caso de aparición de síntomas y signos como cansancio excesivo, palidez cutánea u orina de color más oscuro.

En cuanto al tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria, se ha visto que más del 50% de los niños responde en las primeras 24 horas y que hasta un 77% supera las 20.000 plaquetas a las 48 horas (tabla 2).

#### TRATAMIENTO DE LA PTI PERSISTENTE O CRÓNICA

Puede que parte de los pacientes que han recibido alguno de los tratamientos anteriores re-

caiga o no responda de forma definitiva. El objetivo en estos niños es alcanzar y mantener un recuento plaquetario óptimo y es muy probable que respondan de nuevo al agente empleado en primera línea, minimizando siempre el uso prolongado de corticoides (tabla 3).

Cuando la enfermedad se vuelve persistente, el paciente es intolerante a los tratamientos anteriores o presenta problemas de toxicidad, se dispone de las siguientes alternativas terapéuticas y/o quirúrgicas, lo que se puede considerar una segunda línea:

#### ESPLENECTOMÍA

Su objetivo es alcanzar una remisión definitiva; su indicación en la infancia resulta muy conservadora y, en todo caso, intenta retrasarse al máximo en el tiempo, dada la elevada tasa de remisiones espontáneas de la enfermedad en niños, el riesgo bajo de muerte por PTI (< 0,5%) y el pequeño, aunque no despreciable, riesgo de sepsis postesplenectomía, especialmente en niños menores de 6 años. No obstante, el riesgo de infección persiste durante toda la vida (10). También son frecuentes las complicaciones tromboembólicas. Las guías de práctica clínica británicas recomiendan la esplenectomía en casos de hemorragias vitales y en niños con PTI persistente más de 12-24 meses con síntomas de sangrado en los que la calidad de vida se ve claramente afectada (11).

La mayoría de los niños (70-80%) con PTI crónica alcanza una respuesta completa tras

la extirpación del bazo. El principal problema asociado es el riesgo de sepsis por microorganismos encapsulados después del procedimiento. Los niños que van a ser sometidos electivamente a esta intervención deben vacunarse 2 semanas antes frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*. Estas vacunas pueden administrarse en el mismo momento (10). Como la protección después de la inmunización es incompleta, se recomienda realizar una profilaxis diaria con una penicilina v.o. o un antibiótico equivalente en caso de alergia a  $\beta$ -lactámicos (500 mg/12 horas v.o. de eritromicina), en niños hasta 5 años de edad y al menos durante 1 año después de la esplenectomía; no obstante, su beneficio no está completamente probado. Lo que sí conviene es que paciente y familiares sean instruidos, preferentemente por escrito, sobre la prevención y el tratamiento de infecciones potenciales, que dispongan en los domicilios de antibióticos adecuados para utilizar en caso de aparición de fiebre y que el paciente porte algún documento que lo identifique en cualquier momento como asplénico.

#### RITUXIMAB

Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B dando lugar a una rápida depleción de células B que dura de 6 a 12 meses, no está autorizado su uso en la PTI. No se han llevado a cabo estudios aleatorizados controlados en niños ni adultos. El esquema más frecuentemente empleado es el de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas i.v. (aunque faltan estudios, se ha visto que dosis más bajas, de 100 mg/m<sup>2</sup>/semana o inferior, pueden ser efectivas) (3). La respuesta es bastante variable; sólo un tercio de los pacientes presenta una respuesta sostenida (12).

Inicialmente se pensó que podría ser una opción para evitar o retrasar la esplenectomía. Si el tratamiento fallase, habría que posponer la intervención quirúrgica hasta la reconstitución de la respuesta inmune. No obstante, dado que

la tasa de respuesta en niños es baja y su posible toxicidad, el Grupo Cooperativo Intercontinental para el estudio de la PTI recomienda ser más conservador a la hora de emplear este fármaco y reservarlo a pacientes en los que ha fallado la esplenectomía (13).

Los efectos adversos más comunes e inmediatos están relacionados con la infusión: escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, disnea, náuseas, prurito, urticaria, angioedema o hipotensión; generalmente se resuelven al disminuir la velocidad de infusión o al interrumpirla. También se puede presentar la enfermedad del suero, más frecuente en niños que en adultos, causa de suspensión del tratamiento. Existe a priori mayor riesgo de infección, especialmente de reactivación de infecciones crónicas latentes, aunque no se ha observado en niños. Efectos adversos menos comunes, recientemente descritos y que se deben vigilar estrechamente son la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la hipogammaglobulinemia (14).

Se recomienda premedicar con antihistamínicos, paracetamol y corticoides 30-60 minutos antes de la infusión y administrar a ritmo lento, en especial durante la primera hora.

#### OTROS TRATAMIENTOS

En el caso de pacientes refractarios con problemas graves de sangrado que no han respondido a los tratamientos anteriormente citados, así como aquellos en los que la esplenectomía está contraindicada o no han respondido a ella (10-20%), se han empleado muchos tratamientos alternativos, una especie de tercera línea de tratamiento, fármacos solos o en combinación, y sin indicación autorizada en la mayoría de los casos. Esta práctica procede directamente de estudios observacionales llevados a cabo en adultos. Apenas existen datos en niños y los pocos de los que se dispone muestran respuestas que no superan el 30-35% y son de duración limitada, así como efectos adversos que hay que vigilar estrechamente (15). Entre ellos, cabe destacar (4):



#### *Azatioprina*

La dosis recomendada se sitúa en 50-200 mg/m<sup>2</sup>/día v.o. Se debe mantener el tratamiento hasta 4-6 meses antes de considerar que el paciente no responde a él. Cuando se alcanza cierta respuesta se aconseja titular la dosis hasta bajarla al mínimo posible, manteniendo un recuento plaquetario hemostático.

#### *Ciclosporina*

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día v.o. repartido en dos tomas para alcanzar unos niveles plasmáticos de 200-400 ng/ml. Si después de 4 semanas de tratamiento no se observa respuesta, es preciso suspender la terapia.

#### *Danazol*

La dosis más habitual es de 300-400 mg/m<sup>2</sup>/día v.o. En general se necesitan al menos 2 meses de tratamiento para observar algún tipo de respuesta. El danazol puede resultar especialmente útil en adolescentes de mayor edad con menorragias.

#### *Tacrolimus*

La dosis inicial recomendada en niños es de 0,15-0,3 mg/kg/día v.o. repartido en dos tomas para alcanzar unas concentraciones en el plasma de 5-20 ng/ml.

#### *Alcaloides de la vinca*

Se han utilizado tanto vincristina, 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. (dosis máxima de 2 mg), como vinblastina, 6 mg/m<sup>2</sup> i.v. (dosis máxima de 10 mg). Las dosis se repiten semanalmente durante 1 mes. Su eficacia es comparable. Si no se observa respuesta se desaconseja continuar con el tratamiento. Los niños que responden pueden requerir dosis de repetición a intervalos de 2-3 semanas.

#### *Otros*

Micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, dapsone y alemtuzumab son fármacos que también se han empleado pero cuyo uso ya no está justificado, dada la evidente falta de eficacia; tampoco han de usarse por su excesiva toxicidad

colchicina, interferón  $\alpha$  y factor VIIa recombinante.

#### *Esquemas combinados de quimioterapia*

También se han empleado previamente en adultos con cierto éxito, con o sin trasplante autólogo de médula ósea.

#### *Tratamiento de erradicación de H. pylori (6)*

Se han realizado diversos estudios sobre la asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI crónica, con datos no demasiado concluyentes. En cualquier caso, no se recomienda realizar un cribado rutinario en niños; sólo en lugares de alta prevalencia de la infección o en casos de sospecha clínica importante (16).

#### *Agonistas del receptor*

##### *de la trombopoyetina (TPO)*

La FDA y la EMA han aprobado dos nuevas moléculas, romiplostim y eltrombopag, para el tratamiento de pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica refractarios a otros tratamientos; también se pueden considerar segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que esté contraindicada la cirugía. El beneficio de ambos fármacos se ha probado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados e internacionales en pacientes adultos con PTI refractaria. No obstante, su verdadero lugar en el esquema de tratamiento de la PT no está del todo claro. En las recientes guías de la Sociedad Americana de Hematología se recomiendan en pacientes con riesgo de sangrado que recaen tras la esplenectomía o en los que está contraindicada y que no han respondido al menos a un tratamiento anterior (5).

El romiplostim es una proteína de fusión que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO para aumentar la producción de plaquetas. Se administra por vía s.c. 1 vez/semana. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo con romiplostim frente a placebo en 18 niños con PTI crónica y refractarios a dos o más modalidades de tratamiento a lo largo de 15 semanas. Los

autores concluyeron que el romiplostim fue bien tolerado y demostró un incremento en el recuento plaquetario sin que se registrasen efectos adversos graves ni episodios de sangrado (17). Pero es prematuro por el momento hacer ningún tipo de recomendación sobre el uso de estas dos nuevas moléculas en niños, a la espera de resultados más consistentes y robustos.

El eltrombopag, por su parte, interacciona con el receptor de la TPO induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea; se administra v.o. 1 vez/día (6).

Ambos son bien tolerados y presentan una toxicidad aceptable (cefalea y epistaxis, aunque también se han registrado casos de fibrosis medular reversible, y hepatotoxicidad, especialmente con eltrombopag), si bien todavía es pronto para hablar de efectos adversos a largo plazo. Si el tratamiento se suspende la trombocitopenia reaparece e incluso puede empeorar. No son tratamientos curativos sino que actúan como una terapia de mantenimiento que lleva asociado un coste económico importante.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos en niños pero todavía no se han emitido resultados definitivos (dos ensayos con romiplostim, con una fase I/II ya finalizada y una fase III en marcha; y una fase II reclutando a pacientes con eltrombopag).

#### TRATAMIENTO DE EMERGENCIA DE LA PTI

Aunque no es frecuente, en ocasiones pueden producirse hemorragias que ponen en peligro algún órgano o la vida del paciente. En estos casos es necesario tomar medidas que eleven rápidamente la cifra circulante de plaquetas. Se recomienda transfundir concentrados de plaquetas junto con corticoides por vía i.v. a altas dosis, generalmente metilprednisolona. Es frecuente administrar además una dosis de IgIV o inmunoglobulina anti-D o incluso en casos especiales ambas, ya que actúan por mecanismos de acción diferentes, potencialmente

sinérgicos. En circunstancias especiales también puede resultar útil practicar una esplenectomía de urgencia (2).

#### Atención farmacéutica

Presentación de un caso clínico (18).

A finales de octubre de 2010 una niña de 12 años y 4 meses acude a Urgencias por petequias y hematomas. Se le había diagnosticado de PTI en noviembre de 2009 en otro centro fuera de España. La familia adjunta un informe donde se indica que la niña padeció en 2009 dos sangrados, uno vaginal y otro anal, que ya recibió tratamiento con corticoides y que en 2008 dio positivo a infección por *H. pylori* y recibió tratamiento erradicador.

Al ingreso presenta 5.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e ingresa para estudio:

- Analítica general y confirmación de grupo ABO (A) y Rh (+).
- Estudio de anticuerpos antiplaquetarios y coagulación.
- Estudio de inmunoglobulinas séricas.
- Test de *H. pylori* negativo.
- Peso de 38,8 kg y talla de 147 cm.

Se inicia tratamiento con prednisona 50 mg/8 horas v.o. de prednisona durante 3 días, junto con omeprazol como protector gástrico y paracetamol si hay dolor. Es dada de alta con 83.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y se le recomienda continuar con prednisona 30 mg/8 horas de prednisona 3 días más.

Dos semanas y media después la cifra de plaquetas es de 3.000/mm<sup>3</sup>. Continúa con petequias en cara, tórax y espalda y un hematoma en el brazo donde anteriormente había recibido la vacuna estacional de la gripe. Se decide ingreso para administrar una dosis de 40 g de inmunoglobulina vía i.v., a pasar en 6 horas,

que se premedica con metilprednisolona. Es alta al día siguiente.

Una semana después se hace un nuevo control. La paciente refiere haber padecido febrícula, cefalea y vómitos 48 horas después de la IgIV que cedieron sin tratamiento. Se alcanza un valor de 15.000/mm<sup>3</sup> plaquetas.

En posteriores controles, aproximadamente cada 2 semanas, el recuento plaquetario va descendiendo hasta alcanzar las 2.000 en enero de 2011. La paciente sigue presentando múltiples petequias, así como algún hematoma. Se decide avanzar con una tercera línea de tratamiento: gammaglobulina anti-D. El peso es de 41,2 kg. La paciente ingresa y recibe una dosis de 3.000 mcg diluidos en 100 ml de suero salino fisiológico que se administran en 1 hora. Se premedica con paracetamol. Al día siguiente las plaquetas suben a 171.000/mm<sup>3</sup>.

En el control al cabo de 1 mes (febrero 2011) el recuento plaquetario ha bajado a 12.000. Se decide ingreso para nueva dosis de anti-D, idéntica a la anterior. Hay buena tolerancia por parte de la paciente, que sólo refiere una breve cefalea.

En el siguiente control mensual (marzo 2011) las plaquetas bajan de nuevo, esta vez a 6.000. Se repite el mismo tratamiento del mes anterior, sin relevancia en cuanto a tolerancia.

Discusión:

- La paciente presenta una PTI crónica, ya que han transcurrido más de 12 meses desde su diagnóstico, y refractaria, pues aunque no ha sido esplenectomizada, no ha respondido a más de un tratamiento previo. No ha respondido de manera sostenida a corticoides ni a IgIV y, si bien la respuesta inicial a la gammaglobulina anti-D fue completa, no parece que se reprodujera de la misma manera en los ciclos posteriores.
- En este caso se confirman dos de los factores asociados a una mayor probabilidad de

presentar PTI crónica: género femenino y edad superior a 10 años.

- Pruebas realizadas: el test negativo para *H. pylori* descarta el tratamiento de erradicación. La confirmación de Rh (+) y el hecho de que no hubiese sido sometida a una esplenectomía en el pasado la convierten en candidata a ser tratada con anti-D.
- Durante el tratamiento con corticoides se recomienda que su administración tenga lugar con alimentos para evitar las molestias gástricas. Es necesario además vigilar cualquier signo de infección. La indicación de paracetamol como analgésico es correcta, ya que es un fármaco que puede emplearse sin riesgo en este tipo de pacientes, mientras que los AINE deben evitarse (10).
- La premedicación con corticoides, paracetamol o difenhidramina ha de preceder a la administración de IgIV, que debe ser lenta para evitar en lo posible los efectos adversos relacionados con la infusión. Es necesario monitorizar durante varios días después para comprobar que no se producen cefaleas o vómitos intensos que puedan estar asociados a una presión intracraneal elevada, lo cual requeriría realizar pruebas de urgencia para descartar una HIC o una meningitis aséptica (19).
- La administración de anti-D requiere que se tramite su utilización fuera de ficha técnica. Se recomienda premedicar y monitorizar especialmente el riesgo de anemia por hemólisis. En el primer ciclo la respuesta a este fármaco se produjo en 24 horas, lo cual coincide con los datos publicados al respecto.
- En caso de producirse un sangrado vaginal, como ya sucedió en 2009, y teniendo en cuenta la edad de la paciente, se sugiere la utilización de antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido aminocaproico) y, si después del episodio se produce una anemia grave,

	RECIÉN NACIDO A TÉRMINO	PREMATURO 1,2-2,5 kg	PREMATURO < 1,2 kg
Hemoglobina media al nacer (g/dl)	17 (14-20)	16,4 (13,5-19)	16 (13-18)
Hemoglobina nadir media (g/dl)	10,3 (9,5-11)	9 (8-10)	7,1 (6,5-9)
Edad del nadir de Hb	6-12 semanas	5-10 semanas	4-8 semanas

Tabla 4. Valores mínimos de hemoglobina durante el primer año de vida

con un descenso de hemoglobina superior a 2 g/dl, se podría valorar el tratamiento con estrógenos/progestágenos (10).

- Entre las recomendaciones que hay que dar a la familia destacan la de evitar fármacos como AINE o ácido acetilsalicílico, así como juegos/deportes que supongan un riesgo de traumatismo elevado.

## ANEMIA DEL PREMATURO

### Introducción

Todos los neonatos sufren un descenso “fisiológico” del hematocrito y la hemoglobina acompañado de una bajada de los niveles de EPO en las primeras semanas de vida. En los recién nacidos a término el nadir de hemoglobina raramente cae por debajo de los 10 g/dl a las 10-12 semanas, generalmente es bien tolerado y no suele llevar asociado síntomas de anemia. Es lo que se conoce como “anemia fisiológica del neonato”. Por el contrario, los niños con una edad gestacional inferior a 32 semanas sufren una caída de la concentración de hemoglobina mucho mayor: hasta 8 g/dl en niños con un peso entre 1 y 1,5 kg, que puede llegar a los 7 g/dl si el peso baja de los 1.000 g (20). Esto conduce a una anemia normocítica y normocrómica, con valores bajos de reticulocitos y de EPO. El nadir resulta inversamente proporcional a la edad gestacional (21). Entre los síntomas frecuentes se encuentran taquicardias, taquipneas, apnea y bradicardia, baja ganancia de peso, etc., que prolongan la estancia hospitalaria y el riesgo de complicaciones. Esta anemia en recién nacidos de bajo peso extremo ya no tiene tanto de “fisiológica”; se conoce como “anemia del prematuro” (tabla 4).

### Fisiopatología

La hematopoyesis en el feto se divide conceptualmente en tres períodos: mesoblástico, hepático y mieloide. El hígado es el principal órgano implicado entre el tercer y sexto mes de gestación; en el tercer trimestre se produce la transición desde el hígado hasta la médula ósea, que pasa a liderar la formación de células sanguíneas. La eritropoyetina (EPO) es la hormona glicoproteica que interviene en la diferenciación de las células eritroides dando lugar a un aumento de la producción de hemoglobina. Además inhibe la apoptosis de células vasculares y neuronas y regula la angiogénesis. Mientras que en el adulto el 90% es sintetizada en el riñón, en el feto la producción de EPO tiene lugar casi de forma exclusiva en el hígado y la contribución de este órgano es tanto mayor cuanto menor resulta la edad gestacional. El hígado es mucho menos sensible que el riñón a la hipoxia tisular. Sin embargo, esta disminución de la producción de EPO en el feto supone en realidad una ventaja para él mismo, pues de no ser así los niveles normales de hipoxia de las condiciones uterinas dispararían la producción de EPO conduciendo a una eritrocitosis exagerada y, en consecuencia, a un estado de hiperviscosidad sanguínea. En el feto el relevo del hígado por el riñón como lugar de producción de EPO ocurre cerca del momento del parto.

Pero existen otros mecanismos responsables de los bajos niveles de EPO en el prematuro, donde la EPO sufre un aclaramiento plasmático elevado, un mayor volumen de distribución y una fracción de eliminación más rápida y permanece menos tiempo en circulación (20). En resumen, los bajos niveles de EPO del prematuro

ro constituyen el resultado tanto de una producción disminuida como de un catabolismo aumentado.

La historia natural de la anemia del prematuro se ve empeorada por múltiples factores externos, entre los que destacan las pérdidas de sangre para extracciones y determinaciones analíticas (22). Las pérdidas por flebotomía han tenido y todavía tienen un papel principal en este tipo de anemia. La neonatología moderna requiere una estrecha monitorización de los pacientes, lo que implica un gran número de estudios de laboratorio. También influyen otros factores endógenos, como el rápido crecimiento del niño, la menor vida media circulante de vida de los glóbulos rojos, etc.

El momento de la presentación de la anemia orienta de forma útil hacia su etiología (23):

- Si aparece en las 2 primeras semanas está más relacionada con causas hemolíticas o hemorrágicas: hemorragia oculta antes del nacimiento, fetomaterna o fetofetal (parto gemelar), accidente obstétrico o malformación de la placenta y el cordón umbilical, aunque en la mayoría de los casos se debe al gran número de extracciones sanguíneas.
- Si aparece a partir de la segunda semana (aunque es frecuente que se solape con la anterior) se trata propiamente de la "anemia del prematuro" o hiporregenerativa, más relacionada con los factores endógenos anteriormente citados y la deficiencia de EPO.
- Hacia el final del segundo mes de vida la anemia suele deberse a un déficit de hierro, con hipocromía y macrocitosis.

#### **Tratamiento: transfusión sanguínea y eritropoyetina**

La anemia del prematuro es cada vez más incidente debido al aumento en la supervivencia de prematuros de muy bajo peso y su tratamiento sintomático resulta cada vez más común (22). Durante años las transfusiones de

hematíes han sido el único tratamiento efectivo. Otras estrategias que se han seguido para prevenir y tratar esta patología son retrasar la sección del cordón umbilical para favorecer la transfusión placentaria, realizar autotransfusiones con sangre del propio cordón, hacer la suplementación proteica y/o vitamínica del neonato, administrar hierro enteral, etc.

Cerca de la mitad de los recién nacidos de extremado bajo peso (< 1.000 g) reciben su primera transfusión sanguínea en las 2 primeras semanas de vida y hasta el 95% recibe al menos una transfusión antes de que finalice su hospitalización (24). Pero las transfusiones no están exentas de riesgos, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa (reacciones infusionales de tipo inmune, sobrecarga de volumen, hiperpotasemia y hemólisis) y, aunque la posibilidad de transmisión de hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus o virus Epstein-Barr ha disminuido notablemente, siempre sobrevuela el riesgo de algún tipo de infección emergente. Desde hace unos años los bancos de sangre han comenzado a utilizar, siempre que sea posible, una única unidad de sangre por niño (dividida en alícuotas), lo cual reduce la exposición a donantes diferentes (22). No obstante, los criterios que se siguen para proceder o no a una transfusión son muy generales e inespecíficos y la práctica clínica varía (20). En general, una transfusión sanguínea está indicada para mantener unos niveles de hemoglobina o hematocrito óptimos para cada neonato según su particular condición clínica.

A partir de la década de los 90 los primeros estudios aleatorizados con EPOrh para tratar este tipo de anemia pusieron de manifiesto que el simple hecho de establecer un protocolo normalizado para las transfusiones reducía su número, incluso en los brazos control de los trabajos. Pero a día de hoy siguen haciendo falta estudios adicionales que establezcan unas guías óptimas de transfusión en estos pacientes y está abierto el debate entre seguir criterios restrictivos u otros más abiertos que per-

	MOMENTO DE INICIO	DOSIS	FRECUENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DURACIÓN TRATAMIENTO
EPOrh	3-7 días de vida	250 UI/kg	3 veces/semana	s.c.	4-6 semanas,
Hierro	3-7 días tras la EPOrh	2-12 mg/kg/día (media = 8 mg)	Diaria	v.o.	según la edad gestacional

Tabla 5. *Posología más habitual en la prevención de la anemia del prematuro*

mitan valores de hematocrito relativamente altos antes de la transfusión. Los primeros se han extendido más en la práctica clínica pero deben tomarse con cautela ya que un par de estudios concluyeron que se exponía a los niños a mayor riesgo de daño neurológico a largo plazo (20).

Los bajos niveles plasmáticos de EPO en el prematuro, así como unos valores adecuados de células precursoras eritroides, que además han demostrado *in vitro* ser sensibles a la acción de la EPOrh, son las razones que dieron lugar a la utilización de esta hormona sintética en los recién nacidos de bajo peso con el fin de reducir y/o eliminar las transfusiones. En los estudios iniciales se comprobó que la administración de EPOrh daba lugar a un incremento del hematocrito y el número de reticulocitos. Además, en varios de ellos se observó que muchos prematuros que recibían EPOrh necesitaban menos transfusiones de hematíes. No obstante, dos décadas después, tras muchos más estudios y algún metaanálisis, su utilización rutinaria sigue estando en entredicho, pues aunque ha conseguido reducir el número de transfusiones no las ha eliminado por completo, así como tampoco la exposición del prematuro a la sangre de múltiples donantes (25). De hecho, muchos autores han observado que los beneficios de la EPOrh en la disminución del número de transfusiones pueden ser igualados por unas guías de práctica clínica sobre transfusiones más restrictivas o conservadoras.

Por tanto, hay que redefinir el uso de la EPOrh en la anemia del prematuro. Un metaanálisis reciente concluyó que la administración tardía (desde los 8 días de vida en adelante) del empleo profiláctico de la EPOrh en prematuros

y/o niños de bajo peso reduce el número y el volumen de transfusiones pero tiene escasa trascendencia clínica (26). Un segundo metaanálisis comparó la administración precoz (antes de los 8 días de edad) frente a la tardía y sus autores concluyen que no se puede recomendar el uso precoz de EPOrh ya que no aporta beneficios sobre el tardío y, por el contrario, se asoció con mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro. No justifican la necesidad de seguir comparando estos dos tipos de esquemas, sino que orientan las futuras investigaciones hacia el desarrollo de estrategias para reducir el volumen y el número de extracciones sanguíneas a las que se somete el neonato, así como el fomento de la preparación de múltiples alícuotas de sangre de un único donante (24). En general, la EPOrh incrementa la eritropoyesis y el recuento de reticulocitos pero no ha logrado demostrar un beneficio global en evitar o reducir el número de transfusiones y/o el volumen de sangre transfundida o la exposición a múltiples donantes.

Siguen haciendo falta estudios controlados y aleatorizados que confirmen la eficacia de la EPOrh y determinen su seguridad. Tal vez en niños cuyos padres son Testigos de Jehová sea más evidente su utilización, dado su rechazo a recibir transfusiones de sangre y derivados, pero, a pesar de ello, los padres deben ser informados puntualmente sobre los beneficios y riesgos de la EPOrh (25, 27).

### Eritropoyetina

No existe un protocolo normalizado de su administración en el prematuro, y no sólo en lo referente a la edad del inicio, sino también a la dosis, la vía de administración (s.c. frente a i.v.),

la duración del tratamiento y la necesidad de administración concomitante de hierro y su dosis.

#### POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En nuestro país el esquema más extendido de administración de EPOrh y hierro en la prevención de la anemia del prematuro (28) es el que se describe en la tabla 5.

En el tratamiento de la anemia tardía hiporre-generativa se utiliza EPOrh a dosis más altas, 600-900 UI/kg/semana, el momento de inicio oscila entre los 14 y los 82 días de vida y la duración del tratamiento puede ir desde los 10 días hasta las 5 semanas.

En cuanto a la vía de administración, se ha visto que cuando se administra en perfusión intermitente vía i.v. la excreción de la EPOrh se ve aumentada, con lo que su biodisponibilidad se reduce, así como su efecto sobre la eritropoyesis. Su administración en infusión continua de 24 horas o por vía s.c. produce mejor respuesta de la médula ósea (25). No obstante, hay que considerar las posibles consecuencias a largo plazo que los estímulos dolorosos de 3 inyecciones s.c./semana pueden tener sobre el cerebro en desarrollo. Queda descartada su administración v.o. mezclada con la alimentación enteral en dosis más elevadas (1.000 UI/kg/día), ya que no ha demostrado ser efectiva en comparación con la vía parenteral (23).

La única EPOrh con indicación autorizada en nuestro país es epoetina  $\beta$  en solución inyectable en jeringa precargada (Neorecormon®) (29). La indicación concreta es la prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1.500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas. Las presentaciones disponibles son jeringas precargadas de 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 6.000 UI en 0,3 ml y de 10.000, 20.000 o 30.000 UI en 0,6 ml. Ninguna de estas presentaciones se adapta por completo a las dosis habituales que requieren los prematuros, los mayores huérfanos terapéuticos entre toda la población pediátrica.

El fabricante recomienda su administración por vía s.c. a una dosis de 250 UI/kg 3 veces/semana e iniciar el tratamiento preferiblemente en los 3 primeros días de vida. Advierte que es probable que los niños que ya hayan recibido una transfusión antes no se beneficien tanto como los que no y recomienda que la terapia dure 6 semanas.

Cabe recordar que no se deben utilizar las presentaciones de epoetina  $\beta$  en viales multidosis ni en cartuchos ya que, además de no estar autorizados en esta indicación, ambas formulaciones contienen alcohol bencílico como conservante, contraindicado en lactantes o niños menores de 3 años.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En cuanto a las advertencias y precauciones especiales de empleo especialmente dedicadas a este grupo de pacientes, se recomienda controlar regularmente el recuento plaquetario, pues en niños prematuros puede producirse un ligero aumento de las plaquetas, en especial hasta los días 12-14 de vida. También se aconseja evaluar el nivel de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, ya que es más que probable que se administre concomitantemente, como se ve más adelante.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Como reacciones adversas en prematuros es muy frecuente un descenso de los valores de ferritina sérica, pero en general los efectos secundarios observados en adultos resultan escasos o nulos, si bien se ha notificado la aparición de múltiples y pequeños hemangiomas, así como neutropenias o trombocitosis transitorias. Tampoco se han elevado las tasas de infección, mortalidad, estancia hospitalaria o complicaciones neonatales importantes, como la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante o la displasia broncopulmonar. Sí se ha observado cierta relación entre la EPOrh y la aparición y gravedad de la retinopatía del prematuro, principal responsable de las alteraciones visuales del prematuro causada por una proliferación anómala de los vasos sanguíneos



de la retina. Se cree que la hipoxia y el daño por estrés oxidativo son las causas subyacentes de la retinopatía y entre los factores de riesgo asociados están la baja edad gestacional, el bajo peso al nacimiento, una oxigenoterapia excesiva, sepsis o un elevado número de transfusiones.

La EPO tiene, entre otras, propiedades angiogénicas y es necesaria para el desarrollo de la retina (30). Un metaanálisis reciente en el que los prematuros recibían EPOrh antes del octavo día de vida encontró que la EPOrh era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de retinopatía grave (grados 3 y 4) pero no sucedía lo mismo en el metaanálisis en el que la EPOrh se administraba después del día séptimo de vida. Trabajos posteriormente publicados cuyo objetivo era determinar si la administración de EPOrh (siempre asociada a hierro) incrementaba el riesgo de retinopatía y su gravedad concluyeron en un caso que no existía esta relación (31) y en el otro que, si bien había una asociación con la aparición de retinopatía, era de grado 1, nunca de las formas más graves (30). Ambos trabajos, y también otros autores, ponen en evidencia el papel del hierro en esta cuestión, dada su capacidad para generar especies reactivas de oxígeno; y es que en el metaanálisis anterior el grupo en el que se observó la retinopatía de grado 3-4 había recibido un suplemento de hierro relevante.

### Hierro

La necesidad de tratamiento con hierro en el prematuro ha sido cuestión de debate durante años. El 25-85% de los prematuros desarrolla déficit de hierro, típicamente en los primeros 6 meses de vida, a diferencia de los nacidos a término, que suelen desarrollarlo en la segunda mitad de la infancia (32). El hierro es un elemento principal en procesos bioquímicos básicos del organismo, como la eritropoyesis y el transporte de oxígeno a los tejidos (33). El sistema nervioso resulta especialmente sensible a la falta de hierro, aunque ésta también se relaciona con alteraciones gastrointestinales, pobre desarrollo físico, disfunción del tiroides,

etc. Pero el exceso de hierro también lleva asociado un buen número de efectos indeseables ligados al estrés oxidativo que afectan de manera destacada al cerebro. Uno de los factores que contribuye de manera importante a la sobrecarga de hierro en prematuros se refiere a las transfusiones sanguíneas, lo cual se ha asociado, entre otros, con la progresión de retinopatía y displasia broncopulmonar (34).

Diversos ensayos clínicos han establecido el beneficio clínico de los suplementos de hierro a través de la dieta mediante la fortificación de la leche materna o la utilización de fórmulas fortificadas o su suministro como un medicamento. Hay que tener en cuenta siempre el grado de absorción de este elemento según su fuente de administración: la absorción a partir de la leche humana es superior al 50%, desciende a un 4-12% en el caso de la leche de vaca y cuando se trata de hierro como fármaco, aunque su absorción depende de la edad y del estado de los depósitos de hierro en el niño, se ha demostrado que se absorbe aproximadamente un 25-30% (32).

Se considera que se requieren al menos 2-4 mg/kg/día para prevenir el déficit de hierro en prematuros de muy bajo peso no transfundidos. No obstante, es más recomendable elegir una dosis ajustada por edad gestacional y peso al nacer y tener en cuenta si el niño ya ha sido transfundido y en qué medida. En cuanto al inicio de la suplementación, se establece que debe empezar entre las 4 y 8 semanas de vida, aunque en los más prematuros quizás sería recomendable antes, ya que al mes de vida pueden ya presentar un balance negativo de hierro. Se recomienda que la duración de la suplementación continúe hasta los 12-15 meses de edad.

La vía i.v. no es la más utilizada ni la más práctica para una administración rutinaria de hierro; no obstante, a través de ella se consigue que casi todo el hierro administrado sea retenido por el organismo. Es más efectiva que la v.o. o la i.m. y resulta segura. La v.o. y la i.m. pre-



	SITUACIÓN	mg/kg/DÍA	INICIO	DURACIÓN
Academia Americana de Pediatría	Lactancia materna	2	4 semanas	12 meses
	Leche artificial	1		
	Tratamiento con EPOrh	Hasta 6		
Sociedad Pediátrica de Canadá	Peso al nacer $\geq$ 1 kg	2-3	6-8 semanas	12 meses
	Peso al nacer < 1 kg	3-4		
Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas	Lactancia materna	2-2,5	Antes de las 8 semanas	12-15 meses
	Leche artificial	2-2,5		

Tabla 6. *Recomendaciones de ingesta enteral de hierro en prematuros (32)*

sentan la misma eficacia pero esta última se desaconseja por el dolor que produce, así como por otras complicaciones. El sulfato ferroso es la forma más empleada vía oral, es barata y fácilmente disponible; generalmente se administra 1 vez/día, lo cual facilita el cumplimiento.

#### SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO EN EL PREMATURO EN SITUACIONES ESPECIALES (32) DURANTE LA TERAPIA CON EPOrh

La suplementación con hierro en los prematuros que están siendo tratados con EPOrh es un aspecto crítico. La administración de EPOrh conlleva un gran consumo de hierro, de manera que para obtener una respuesta adecuada al tratamiento hay que administrar precozmente dicho elemento al prematuro para alcanzar y mantener unos niveles óptimos de ferritina sérica, superiores a 100 ng/ml, y un índice de saturación de transferrina por encima del 16% (23). De no ser así, y si los depósitos de hierro se vacían, la respuesta al tratamiento será insuficiente y dará lugar a un empeoramiento posterior de la anemia, en este caso por déficit de hierro. Se necesita considerar si el niño recibió o no transfusiones sanguíneas previas al inicio del tratamiento con EPOrh.

Parece suficiente una ingesta entre 3 y 8 mg/kg/día de hierro elemental; de esta manera es bien tolerado y no se relaciona con lesiones por estrés oxidativo. Pero también se ha visto que en ocasiones puede ser necesario un aporte mayor para sustentar la eritropoyesis y mantener los depósitos de hierro. Se han estu-

diado distintos esquemas con resultados óptimos:

- Aporte simultáneo de 9 mg/kg/día v.o. de hierro + 2 mg/kg/día i.v.
- 2-6 mg/kg/semana i.v. de hierro.
- 1 mg/kg/día i.m. o 12 mg/kg/semana de hierro.

El que no parece aportar ningún beneficio es el de dosis más altas (12-24 mg/kg/día v.o.).

#### PREMATUROS CON CONCENTRACIONES DE FERRITINA SÉRICA > 350 ng/ml

Este escenario se observa especialmente en niños que han recibido múltiples transfusiones o en los que sufren redistribución del hierro debido a procesos inflamatorios. Paradójicamente, estos niveles de ferritina no son incompatibles con una eritropoyesis deficiente por falta de hierro causada por la incapacidad de liberar el hierro almacenado en el hígado como ferritina hacia la médula ósea. Por tanto, hay que ser muy prudentes a la hora de suplementar con hierro a estos niños debido a la morbilidad que podría generar.

Una monitorización estrecha de los niveles de hierro puede ser suficiente en los prematuros ya transfundidos, ya que los niveles de ferritina suelen normalizarse de forma espontánea a los meses de edad corregida. A la vista de los escasos mecanismos antioxidantes de los que dispone el prematuro, algunos autores sugieren la administración de antioxidantes o quelantes

del hierro para reducir el daño oxidativo causado por él, pero no se ha probado su eficacia en niños previamente transfundidos. Se postula también sobre el teórico beneficio que podría tener precisamente la administración de EPORrh, dada su tendencia a reducir los valores de ferritina sérica.

Según diferentes sociedades científicas y en función de la situación clínica del prematuro, las recomendaciones de ingesta necesaria de hierro elemental son diferentes (tabla 6).

### Conclusiones

En resumen, el manejo de la anemia del prematuro debe ser multifactorial y centrarse no sólo en buscar el mejor tratamiento para elevar los niveles de hemoglobina y hematocrito, sino que se debe hacer mayor esfuerzo en evitar y prevenir las pérdidas de masa eritrocitaria, independientemente de la etiología de la anemia (35). Resulta fundamental el desarrollo de dispositivos y técnicas, así como protocolos más restrictivos, que permitan minimizar las pérdidas de sangre para extracciones y pruebas de laboratorio. También son imprescindibles futuros estudios que clarifiquen la utilidad del tratamiento con EPORh, así como su posible toxicidad a largo plazo, incluidos los efectos de la administración de hierro en dosis elevadas, y establecer guías de práctica clínica sobre las transfusiones en el prematuro, intentando reducir su volumen, número y frecuencia, así como evitar la exposición a múltiples donantes mediante el uso de alícuotas de una misma bolsa o la propia sangre del cordón umbilical.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.* *Blood.* 2009; 113: 2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.* *Blood.* 2010; 115: 168-86.
3. Blanchette V, Bolton-Maggs P. *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24: 249-73.
4. Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood.* 7.<sup>a</sup> ed. Saunders: Filadelfia; 2009. p. 1553-90.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther M. *Clinical guideline update on "Immune thrombocytopenia: an evidence based practice guideline developed by the American Society of Hematology".* *Blood.* 2011. [Epub ahead of print].
6. Kalpathi R, Bussel JB. *Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura.* *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 8-16.
7. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. *Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases.* *Blood.* 2009; 114: 4777-83. Epub 2009 Sep 18.
8. Shad AT, González CE, Sandler SG. *Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts.* *Paediatr Drugs.* 2005; 7: 325-36.
9. Segel GB, Feig SA. *Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura.* *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53: 318-24.
10. De Mattia D, del Vecchio GC, Russo G, de Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al; AIEOP-ITP Study Group. *Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines.* *Acta Haematol.* 2010; 123: 96-109.
11. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy.* *Br J Haematol.* 2003; 120: 574-96.
12. Tamminga RY, Bruin MC. *Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP.* *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47 (5 Suppl): 714-6.
13. Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. *Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia.* *Ann Hematol.* 2010; 89 (Suppl 1): S5-10.
14. Cooper N, Bussel JB. *The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia.* *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12: 94-100.

15. Laws HJ, Janssen G, Borkhardt A. Reassessment of treatment modalities for paediatric patients with chronic immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2009; 29: 171-6.
16. Calleja Gero ML, Sevilla J, Madero L. [What is the prognosis of chronic immune thrombocytopenia?]. *An Pediatr (Barc)*. 2011. [Epub ahead of print].
17. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011. [Epub ahead of print].
18. Bolton-Maggs PHB, Kok VSL. Chronic immune thrombocytopenic purpura—who needs medication? *Ann Hematol*. 2010; 89 (Suppl 1): S61-5.
19. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 97-103.
20. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010; 24 (6): 221-5.
21. Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 7.<sup>a</sup> ed. Saunders: Filadelfia; 2009. p. 21-66.
22. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion—it's not that simple. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 111-23.
23. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Álvarez E. Erythropoietin and prematurity—where do we stand? *J Perinat Med*. 2005; 33: 277-86.
24. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD004865.
25. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum Dev*. 2008; 84 (8): 525-32.
26. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD004868.
27. Ridley FC, Harris J, Gottstein R, Emmerson AJ. Is supplementary iron useful when preterm infants are treated with erythropoietin? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 1036-812.
28. Figueras Aloy J. Erythropoietin in neonates. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 301-4.
29. Informe público de evaluación (EPAR). NeoRecormon®. [Consultado el 21 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl=/menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=/menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
30. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Suñol G. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 327-33.
31. Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 1335-40.
32. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 27-42.
33. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*. 2009; 123: 1208-16.
34. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010; 126: e874-83.
35. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 29-34.