

Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina. Estudio caso-control

M.J. de la Torre Aguilar, F.J. Gascón Jiménez, M. Zapatero Martínez, J. Guzmán Cabañas, D. Huertas Muñoz, D. Ruiz González y P. Jaraba Caballero

Departamento de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 243-248)

Objetivo

Determinar la eficacia del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rH-EPO) en la profilaxis de la anemia del prematuro.

Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles, no aleatorizado, retrospectivo de 108 pretérminos de peso < 1.500 gramos y edad gestacional < 34 semanas. Se excluyeron a los prematuros afectados de enfermedad hemolítica o hemorrágica y/o fallecimiento durante los primeros días de vida. Fueron tratados 54 pacientes con rH-EPO (250 U/kg, subcutánea, 3 veces por semana) durante 6 semanas. Se añadió sulfato ferroso oral (4-6 mg/kg/día) y un complejo polivitamínico.

Resultados

Entre ambos grupos no existen diferencias significativas en cuanto a: edad gestacional, peso, ferritina, hemoglobina y hematocrito al ingreso, número de extracciones y días con ventilación mecánica. El número de transfusiones por niño en el grupo sin rH-EPO fue de $1,46 \pm 1,38$, frente a $0,69 \pm 1,19$ en el tratado ($p < 0,002$). Un 63% de los niños tratados no precisaron ser transfundidos frente a un 29% del grupo control ($p < 0,001$). La hemoglobina media más baja alcanzada fue de $8,72 \pm 2,62$ g/dl en el grupo sin tratamiento, frente a una hemoglobina de $9,7 \pm 2,08$ g/dl en el que sí lo recibió.

Conclusiones

La administración profiláctica de rH-EPO muestra una tendencia a disminuir el número de transfusiones en los prematuros de bajo peso, siendo claramente eficaz en los pretérminos estables con un peso superior a 1.000 gramos.

Palabras clave:

Eritropoyetina. Anemia de la prematuridad.

PROPHYLAXIS OF ANEMIA OF PREMATURITY WITH ERYTHROPOIETIN. CASE CONTROL STUDY

Objective

To evaluate the effectiveness of recombinant human erythropoietin (rH-EPO) in the prophylactic treatment of anemia of prematurity.

Patients and methods

We performed a non-randomised, retrospective case control study of 108 premature babies with birth weights of less than 1500 grams and gestational age of less than 34 weeks. Infants with hemolytic or hemorrhagic disease and those who died in the first days of life were excluded. Fifty-four patients were treated with rH-EPO (250 U/kg subcutaneously, 3 times a week) for 6 weeks. A ferrous sulfate supplement was also administered orally (4-6 mg/kg/day) with a multivitamin complex.

Results

There were no differences between groups in gestational age, birth weight, ferritin levels, hematocrit and hemoglobin on admission, amount of blood sampled and days with ventilatory support. The number of transfusions per patient were 1.46 ± 1.38 in control group versus 0.69 ± 1.19 in rH-EPO-treated infants ($p < 0.002$). Sixty-three percent of infants in the treated group did not require blood transfusions compared with only 29.7% in the nontreated group ($p < 0.001$). The lowest mean hemoglobin was 8.72 ± 2.62 gr/dl in the control group versus 9.70 ± 2.08 gr/dl in the rH-EPO group.

Conclusions

Prophylactic treatment with rH-EPO was effective in reducing the number of transfusions, mainly in stable newborn infants with a birth weight greater than 1000 grams.

Key words:

Erythropoietin. Anemia of prematurity.

Correspondencia: Dra. M.J. de la Torre Aguilar. Juan Molina, 3, 1.º 3. 14005 Córdoba.

Recibido en marzo de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

INTRODUCCIÓN

Desde 1990^{1,2}, la eritropoyetina recombinante humana (rH-EPO) se ha utilizado con el fin de disminuir el número de transfusiones necesarias en el recién nacido (RN) prematuro de muy bajo peso, así como los riesgos inherentes a las mismas. Su uso terapéutico en la anemia de la prematuridad se justifica por los bajos valores de eritropoyetina en suero^{3,4} junto con un número adecuado de progenitores eritroides que responden correctamente a la hormona sintética^{5,6}. Numerosos trabajos han demostrado que la administración de rH-EPO estimula la eritropoyesis^{1,2,7,8}, detectándose un incremento significativo en el número de reticulocitos con un descenso concomitante en los valores de ferritina^{9,10}.

Sin embargo, el verdadero impacto clínico de la rH-EPO en el tratamiento de la anemia de la prematuridad sigue siendo desconocido¹¹. La existencia de una gran heterogeneidad entre los trabajos publicados respecto a pautas de administración y criterios de selección dificulta obtener unas conclusiones concisas.

El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar la eficacia del tratamiento profiláctico con rH-EPO e intentar identificar aquellos prematuros que van a beneficiarse con más probabilidad de su administración, así como valorar las enfermedades neonatales más graves que pudieran condicionar su efectividad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio caso-control, no aleatorizado y retrospectivo de 108 pretérminos ingresados en nuestra unidad de neonatología. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital, obteniéndose el consentimiento informado de los padres antes de iniciar el tratamiento.

Desde agosto de 1997 hasta noviembre de 1999, se administró rH-EPO a 54 RN pretérminos con una edad gestacional inferior a 34 semanas y un peso al nacimiento menor de 1.500 g. El grupo control estaba constituido por 54 prematuros con las mismas características, ingresados en un período inmediatamente anterior al comienzo del estudio. Los únicos criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad hemolítica o hemorrágica y/o fallecimiento en los primeros días de vida.

Administramos rH-EPO entre el cuarto y séptimo día, a una dosis de 250 U/kg/día los martes, jueves y sábados, por vía subcutánea, durante 6 semanas con un total de 16 dosis. En ciertas ocasiones se retrasó su inicio hasta conseguir la estabilidad clínica del paciente (media de inicio de administración de rH-EPO de 10,3 días). Todos los recién nacidos recibieron un suplemento de hierro por vía oral a una dosis de 4-6 mg/kg/día, incrementándose los aportes si las cifras de ferritina descendían de 100 ng/ml, y un complejo polivitamínico

Se monitorizaron los siguientes datos durante su ingreso: concentración de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hto), recuento de leucocitos y plaquetas, valores de ferri-

tina, número de extracciones y ganancia de peso diaria. Se excluyó el número de reticulocitos al considerar que está suficientemente demostrado su incremento durante el tratamiento con rH-EPO^{1,2,7,8}. En ambos grupos hemos considerado el proceso patológico neonatal que pudiera haber tenido relación con la anemia: enfermedad de membrana hialina, pausas de apnea, sepsis precoz y tardía (bacteriana y por hongos), necesidad de ventilación mecánica (VM) y su duración, conducto arterioso permeable y enfermedad pulmonar crónica¹².

La necesidad de transfusión fue indicada por el médico que estuviera a cargo de cada paciente, guiándose por los criterios establecidos en la unidad (RNPT sanos: 0-2 semanas cuando la Hb es menor a 12 g/dl; 3-4 semanas si Hb < 10 g/dl; mayor de 4 semanas si Hb < 8 g/dl sin síntomas y Hb < 10 g/dl si presentan síntomas como apneas y bradicardias importantes a pesar del tratamiento, taquicardia y taquipnea o ganancia de peso < 10 g/día a pesar de aportes calóricos adecuados; en los RNPT enfermos intentar mantener una Hb > 12 g/dl). Se valoraron tanto la frecuencia de transfusión como el número de éstas durante el período de estudio. Hemos controlado las transfusiones previas al tratamiento y tras su finalización. El grado de eficacia fue estratificado en función del peso al nacimiento. Analizamos la relación de las distintas patologías con la necesidad de transfusión.

El tratamiento estadístico de los resultados se efectuó mediante el programa SPSS. Para cada una de las variables se calcularon los estadísticos descriptivos correspondientes (media, desviación estándar y frecuencias relativas con intervalo de confianza del 95% de seguridad). La comparación entre los datos se hizo utilizando la prueba de la t de Student para las variables cuantitativas y el test de la χ^2 para la comparación de porcentajes. Se definió el requisito de homogeneidad de variancias del error con la prueba de Levene. Cuando no se cumplieron los requisitos se utilizó la prueba de Mann-Whitney en lugar de la t de Student.

RESULTADOS

Características de la población

Todos los pretérminos del grupo de eritropoyetina completaron las seis semanas de tratamiento. Tres de ellos lo finalizaron ambulatoriamente, acudiendo a la unidad para recibir su dosis hasta completar las 6 semanas. En el grupo tratado con eritropoyetina hubo un fallecimiento a los 3 meses de vida por un cuadro de broncodisplasia grave. Las principales características de ambos grupos se detallan en la tabla 1, observándose que son homogéneos y, por tanto, perfectamente comparables entre sí. La incidencia de patología relacionada con su prematuridad fue similar en ambos grupos. No existieron diferencias en el número de extracciones realizadas para controles analíticos entre ambos grupos con un volumen medio por extracción de 10 ml.

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes incluidos

	rH-EPO (N = 54)	Control (N = 54)	p
Peso al nacimiento (g)	1.236 ± 230	1.296 ± 200	NS
< 1.000	12	6	
1.000-1.250	12	14	
> 1.250	30	34	
Edad gestacional (semanas)	30,2 ± 2,2	30,1 ± 1,9	NS
Sexo (V/M)	26/28	29/25	NS
Hematócrito al nacer (%)	45,96 ± 4,9	47,82 ± 6,02	NS
Hb al nacimiento (g/dl)	15,3 ± 1,7	16 ± 2	NS
N.º de extracciones (media)	8,06 ± 5,5	8,91 ± 4,1	NS
Ferritina al inicio del tratamiento (ng/ml)	205 ± 104	215 ± 106	NS
VM (casos) (%)	23 (42,5)	20 (37)	NS
VM (días)	13,22 ± 17,4	12,65 ± 13,5	NS
Sepsis (casos)			
Precoz (%)	4 (7,4)	3 (5,5)	NS
Tardía (bacteriana) (%)	14 (25,9)	18 (33,3)	NS
Tardía (hongos) (%)	8 (14,8)	8 (14,8)	NS
Enfermedad de membrana hialina (%)	19 (35,2)	21 (38,9)	NS
Enfermedad pulmonar crónica (%)	8 (14,8)	2 (3,7)	NS
Pausas de apnea	3 (5,5)	10 (18,5)	NS
Conducto arterioso			

NS: no significativo.

Las dos poblaciones recibieron el mismo aporte calórico. La media de días con alimentación parenteral (total y parcial) fue de 28,17 ± 17,17 días en el grupo control frente 29,71 ± 15,18 días en el grupo tratado (p = 0,62). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a ganancia de peso entre ambos grupos.

Características hematológicas (tabla 2)

Al nacimiento los valores de hemoglobina y el hematocrito fueron similares en ambos grupos. Durante su ingreso la hemoglobina alcanzó unos valores más bajos en el grupo control frente al que recibió tratamiento (Hb: 8,72 ± 2,6 g/dl frente a 9,7 ± 2 g/dl; p = 0,036). Las cifras medias de Hb con las que se transfundieron los pretérminos tratados con eritropoyetina durante el estudio fueron de 8,52 ± 0,85 g/dl y 8,07 ± 0,6 g/dl en los no tratados (p = 0,03). La primera transfusión se realizó más tardíamente en el grupo control (26,4 ± 13,7 frente 19,9 ± 17,3 días). Al finalizar el tratamiento, los valores medios de hemoglobina fueron más altos en los prematuros que recibieron rH-EPO, con una Hb de 10,6 ± 1,25 g/dl, frente a una Hb de 9,56 ± 1,33 g/dl del grupo control en la misma semana (p = 0,005). Los valores de ferritina fueron similares al inicio del estudio, disminuyendo durante el mismo en ambos grupos, observándose un descenso no significativo mayor en el grupo tratado. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al número de plaquetas, leucocitos y neutrófilos.

Transfusiones (tablas 2 y 3)

El número medio de transfusiones por niño que recibió rH-EPO fue de 0,69 ± 1,19 en comparación con 1,46 ± 1,38 para el grupo control (p < 0,002). Treinta y cuatro niños (63%) de los que recibieron tratamiento, frente a 16 (29,7%) del grupo control, no precisaron ser transfundidos durante el período de estudio (p < 0,001). En la figura 1 aparece el número de niños de cada grupo que recibieron desde 1 a 5, o más, transfusiones. Los pretérminos asignados al grupo tratado recibieron un total de 34 transfusiones con un volumen de 832,4 ml,

TABLA 2. Resultados hematológicos y transfusionales

	rH-EPO	Control	p
Hb más baja (g/dl)	9,7 ± 2,08	8,72 ± 2,62	0,036
Hb al alta (g/dl)	10,6 ± 1,25	9,5 ± 1,33	< 0,005
Ferritina al final del estudio (ng/ml)	110 ± 55	140 ± 98	NS
Porcentaje de pacientes transfundidos antes del tratamiento	16,6	11,1	NS
N.º medio de transfusiones/paciente antes de iniciar el tratamiento	0,3 ± 0,8	0,13 ± 0,39	NS
Porcentaje de pacientes transfundidos durante el tratamiento	37	70,3	< 0,001
N.º medio de transfusiones/paciente durante el tratamiento	0,69 ± 1,19	1,46 ± 1,38	0,002
Porcentaje de pacientes transfundidos al finalizar el tratamiento	14,8	25,9	NS
N.º medio de transfusiones/paciente al finalizar el tratamiento	0,30 ± 0,79	0,30 ± 0,54	NS

NS: no significativo.

TABLA 3. Necesidades transfusionales según el peso

Peso (g)		rH-EPO	Control	p
< 1.000	Pacientes transfundidos (%)	9/12 (75)	5/6 (83,3)	NS
	Media de transfusiones/pacientes	2,08 ± 1,78	3,17 ± 1,94	NS
1.000-1.250	Pacientes transfundidos (%)	5/12 (41,6)	9/14 (64,2)	NS
	Media de transfusiones/paciente	0,50 ± 0,67	1,36 ± 1,22	0,035
> 1.250	Niños transfundidos (%)	6/30 (20)	24/34 (70,5)	0,000
	Media de transfusiones/paciente	0,2 ± 0,41	1,21 ± 1,15	0,006

NS: no significativo.

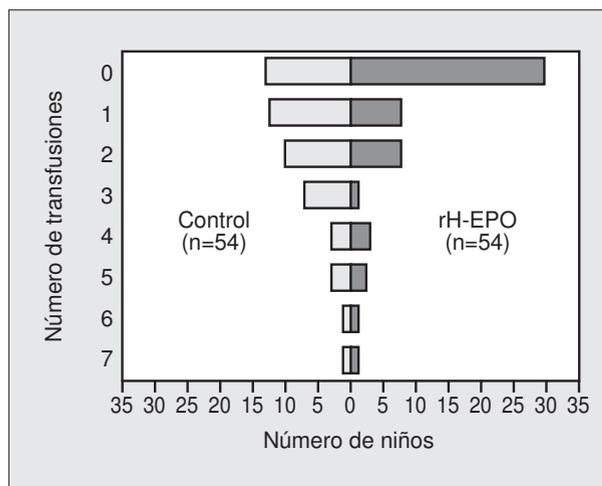


Figura 1. Número de transfusiones por niño durante el período de estudio en el grupo control y en el grupo de la rH-EPO.

frente a 79 transfusiones del grupo control con un volumen de 1.777,5 ml.

La incidencia de transfusiones previas a la inclusión en el estudio y al finalizar el mismo fueron similares en ambos grupos. Nueve pacientes (16,6%) recibieron al menos una transfusión antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina frente a 6 (11,1%) del grupo control. Al finalizar las 6 semanas de tratamiento, precisaron transfusiones 14 pretérminos (25,9%) de los que no recibieron tratamiento frente a 8 (14,8%) de los tratados (tabla 1).

En el análisis de regresión lineal múltiple respecto al número de transfusiones durante el período de estudio se observó correlación con la sepsis tardía por hongos ($p = 0,000$) y con la necesidad de ventilación mecánica ($p = 0,000$). No encontramos relación con el resto de las variables incluidas en el estudio: sepsis precoz, sepsis tardía bacteriana, enfermedad de membrana hialina, pausas de apnea y conducto arterioso permeable. En este mismo estudio se correlacionaron las transfusiones tras finalizar la administración de eritropoyetina con la displasia broncopulmonar ($p = 0,013$) y la sepsis tardía por hongos ($p = 0,010$).

Si diferenciamos el grupo según el peso, observamos que en los mayores de 1.250 g tan sólo 6 niños (20%) de los tratados recibieron al menos una transfusión frente a 24 pretérminos (70%) en el grupo control ($p = 0,000$), con un número medio de transfusiones por niño de $0,2 \pm 0,4$ en el grupo de rH-EPO y de $1,21 \pm 1,15$ en el no tratado ($p = 0,002$). En los prematuros entre 1.000 y 1.250 gramos, el número de transfusiones fue de $1,36 \pm 1,22$ en el grupo control, frente a un $0,5 \pm 0,67$ en el grupo tratado ($p = 0,035$). Unificando los mayores de 1.000 g tratados con rH-EPO, observamos que de los niños que no se transfundieron, tan sólo un 16,6% presentaron alguna de las patologías valoradas en el estudio, frente al 70% de los que recibieron al menos una transfusión ($p < 0,04$).

Todos los menores de 1.000 g, excepto un prematuro (1,8%) de cada grupo, precisaron ser transfundidos, no observándose diferencias significativas en cuanto al número de transfusiones por niño. Entre los pretérminos que recibieron tratamiento, 5 de ellos (9,2%) precisaron al menos una transfusión antes de iniciar el mismo y 6 (11,1%) fueron transfundidos al finalizarlo.

DISCUSIÓN

La anemia del recién nacido prematuro es una de las situaciones clínicas más frecuentes en las unidades de neonatología. Por este motivo los neonatos prematuros constituyen uno de los grupos de pacientes más frecuentemente transfundidos en la medicina actual¹³⁻¹⁵. Así, a los riesgos propios de su enfermedad, se unen aquellos que comportan las transfusiones de derivados sanguíneos (metabólicos, inmunológicos e infecciosos)^{16,17}. Existen múltiples estudios sobre el papel de la rH-EPO en el tratamiento de la anemia de la prematuridad, con resultados en general satisfactorios^{1,2,7,18,19,21-23}. Estas publicaciones son difícilmente comparables entre sí por la diversidad de las poblaciones estudiadas y las diferencias metodológicas utilizadas, no existiendo un consenso sobre el protocolo de administración (inicio, dosis y duración) y, lo que es aún más importante, la identificación de los prematuros que con mayor probabilidad se beneficiarían de su administración¹¹.

La mayoría de los ensayos clínicos han sido muy restrictivos al seleccionar la población^{7,18,19,23}, incluyendo tan sólo a los prematuros estables y, por tanto, con escasas necesidades transfusionales. Estos resultados no se pueden extrapolar a la población real de los prematuros de bajo peso donde hay un porcentaje elevado de pacientes graves con un alto riesgo transfusional. En nuestro trabajo hemos incluido a todos los pretérminos ingresados en la unidad con un peso inferior a 1.500 g y una edad gestacional menor de 34 semanas, independientemente de la enfermedad que presentaran al ingreso o durante su evolución.

Hemos realizado un estudio caso-control, con controles históricos. Aunque los controles no son simultáneos, no se distancian en el tiempo con respecto al grupo tratado (los recién nacidos fueron admitidos durante los 2 años anteriores al inicio del estudio), y al proceder de un mismo centro han recibido idénticos cuidados y por los mismos profesionales, obviando las diferencias de los estudios multicéntricos. Además, hemos conseguido ampliar nuestra población de estudio y, por tanto, obtener una validez estadística mayor. Ambos grupos fueron perfectamente comparables, tanto respecto a sus características al ingreso, como al tipo y frecuencia de los procesos patológicos. Aunque sin significación estadística, en el grupo control existe una mayor incidencia de pausas de apnea y conducto arterioso permeable frente al tratado con rH-EPO, y en éste observamos un mayor número de pacientes con enfermedad pulmonar cró-

nica. En ambos grupos hemos utilizado los mismos criterios diagnósticos y terapéuticos, por lo que no encontramos una explicación razonable a estas diferencias.

Por lo general, en los trabajos existentes se valoran las transfusiones durante el período de administración de la eritropoyetina^{18,19}, haciendo escasa mención a las transfusiones previas y posteriores al tratamiento. Como consideramos que el reto en el tratamiento de la anemia de la prematuridad es evitar completamente las transfusiones, las hemos controlado durante todo el ingreso, con un seguimiento de un año tras el alta hospitalaria. Al igual que en nuestro estudio, Emmerson et al⁹ y Soubasi et al¹⁰ mantuvieron un seguimiento de los pacientes durante más de 3 meses tras la finalización del tratamiento, sin objetivar una recurrencia de la anemia. Sin embargo, Soubasi afirma que el uso de rH-EPO reduce las necesidades transfusionales durante un período cercano a la finalización del mismo¹⁰. Nosotros no objetivamos este efecto protector, ni encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las necesidades transfusionales postratamiento de ambos grupos.

En nuestro trabajo demostramos que la administración de rH-EPO reduce las necesidades transfusionales de los prematuros con un peso al nacimiento mayor de 1.000 g, siendo más eficaz en los niños clínicamente estables^{19,24-27}. La terapia combinada de EPO y hierro aumenta de forma significativa el número de niños que no precisan ser transfundidos durante el ingreso, evitándoles los riesgos asociados a los hemoderivados.

No hemos observado una respuesta favorable a la administración de rH-EPO más hierro en el grupo de prematuros de bajo peso extremo, que constituye la población con un mayor riesgo de transfusión. En el estudio de Ohls et al²⁸ se observa una disminución en el número de transfusiones tras la administración de rH-EPO a prematuros con un peso inferior a 1.000 g. Al igual que en nuestro trabajo, la población es pequeña, por lo que los resultados han de ser considerados con cautela. La exclusión de prematuros extremadamente graves y la limitación del estudio de Ohls a los primeros 21 días de vida podría haber condicionado estas diferencias. No descartamos que la escasa respuesta por nuestra parte estuviera limitada por los deficientes aportes en hierro durante el período de intolerancia oral al no administrar hierro intravenoso.

Los procesos patológicos asociados con un incremento en las necesidades transfusionales durante el estudio fueron la sepsis por hongos y la necesidad de ventilación mecánica¹⁹. Las transfusiones tras finalizar la administración de eritropoyetina aumentaron la sepsis y la enfermedad pulmonar crónica, por lo que se debería valorar en estudios posteriores la prolongación del tratamiento en los pacientes con estas enfermedades. En el trabajo realizado por Sastre et al²⁵ se halla también una correlación con estas dos patologías, aunque estos autores no especifican el tipo de sepsis.

Las concentraciones de hemoglobina se mantuvieron más elevadas en el grupo tratado frente al control, con los beneficios fisiológicos que ello conlleva. Aunque los criterios transfusionales utilizados han sido iguales en ambos grupos, observamos que en aquel que recibió eritropoyetina se indicó la transfusión con unas cifras de hemoglobina más elevadas y que la primera transfusión se realizó precozmente. Estos datos se justifican por el hecho de que en este grupo hay un mayor número de pretérminos menores de 1.000 g, que conllevan unas transfusiones más precoces, y por tanto con valores más elevados. Se podría también justificar por la menor efectividad de la rH-EPO durante las primeras 2 semanas, como se ha indicado en ciertos estudios^{18,25,27}. No observamos diferencias en la ganancia de peso de ambos grupos, en discordancia a lo observado en ciertos estudios^{7,18,21}.

El protocolo que hemos utilizado para la administración de rH-EPO es el más aceptado y recomendable en la actualidad²⁷. La dosis utilizada en estudios previos^{1,2,8} varía desde 100 U/kg/semana hasta 1.200 U/kg/semana. Sin embargo, la dosis óptima parece encontrarse entre 500 y 750 U/kg/semana, aunque si se confirman las hipótesis indicadas en ciertas publicaciones²⁸ se deberían aumentar las dosis en el curso del tratamiento, al disminuir sus valores posiblemente debido a un incremento en el aclaramiento entre la segunda y cuarta semanas desde su administración.

En múltiples estudios, el inicio del tratamiento se ha postergado hasta la aparición de la anemia, en un intento de evitar la transfusión^{2,20,24,29,31}. Nosotros nos incluimos en el grupo que inicia precozmente la administración de rH-EPO^{9,10,18,22,23,26}, con el fin de evitar la aparición de la anemia. De hecho, en el análisis individual de los 8 pacientes del grupo de la rH-EPO, que se transfundieron antes de iniciar el tratamiento, observamos que se retrasó el comienzo de la misma hasta una media de 15,7 días y que tan sólo 2 recibieron la primera transfusión antes de la primera semana.

La duración del tratamiento más admitida es de 6 semanas. Con esta pauta tan sólo 9 pretérminos (16%) precisaron transfundirse tras la finalización del mismo, siendo la mayoría prematuros menores de 1.000 g y/o afectados de enfermedad pulmonar crónica. Ningún prematuro precisó transfundirse tras el alta hospitalaria.

Al igual que en otros estudios¹⁰, consideramos que sería razonable prolongar el tratamiento más allá de 6 semanas en los grandes prematuros, en aquellos pacientes graves con frecuentes extracciones y en los afectados de enfermedad pulmonar crónica³² que precisarán mantener hematocritos más elevados. Futuros estudios deberán determinar la prolongación del tratamiento. La dosis de hierro aconsejada para mantener una buena eritropoyesis se sitúa entre 2 y 12 mg/kg/día. Nosotros lo hemos administrado a una dosis de 6 mg/kg/día. En los grandes prematuros el inicio de su administración se posterga por intolerancia oral, por lo que no podemos

descartar que sea una de las causas que contribuya a su falta de efectividad.

Consideramos, por tanto, que el tratamiento con eritropoyetina humana en recién nacidos prematuros a una dosis de 750 U/kg/semana es claramente eficaz en los prematuros con peso al nacimiento superior a 1.000 g. No podemos despreciar su utilización en prematuros de bajo peso extremo donde creemos que, junto al tratamiento farmacológico, se deberían unificar otras estrategias encaminadas a disminuir las transfusiones: disminución del número de las flebotomías, autotransfusiones de cordón y criterios más estrictos de transfusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Halpérin DS, Wacker P, Lacourt G, Félix M, Babel JF, Aapro M et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* 1990; 116: 779-786.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118: 949-955.
- Stockman JA III, Graeber JE, Clark DA, McClellan R, García JF, Kavey REW et al. Anemia of prematurity: determinants of erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105: 786-792.
- Stockman JA III, García JF, Oski FA. The anemia of prematurity: factors governing the erythropoietin response. *N Engl J Med* 1977; 296: 647-650.
- Shannon KM, Naylor GS, Torkildson JC, Clemons GK, Schaffner V, Doldman JL et al. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317: 728-733.
- Rhondeau SM, Christensen RD, Ross MP, Rothstein G, Simmons MA et al. Responsiveness to recombinant erythropoietin of marrow erythroid progenitors in infants with anemia of prematurity. *J Pediatr* 1988; 112: 935-940.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Yi Li W et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992; 120: 586-592.
- Bechesteen AG, Haga P, Halvorsen S, Liestol K, Lidemann R, Whitelaw A et al. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 56-61.
- Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-296.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; 127: 291-297.
- Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity: still a promise, not a panacea. *J Pediatr* 1997; 131: 653-655.
- Cloherly JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales (3.^a ed.). Barcelona: Masson, S.A., 1999.
- Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
- Rodríguez A, Solís G, Ballesteros S, Llana R, Lagunilla L, Pérez C. Extracciones y transfusiones en el recién nacido pretérmino. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 55-59.
- Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 46-48.
- Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection [editorial]. *N Engl J Med* 1992; 327: 419-421.
- Donahue JG, Muñoz A, Ness PM et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-373.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1173-1178.
- Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
- Javier G, Natal A, Coroleu W, Zuasnábar A, Badía J, Juncá J et al. Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 587-592.
- Testa M, Reali A, Copula M, Pinna B, Birocchi F, Pisu C et al. Role of rHuEPO on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 415-420.
- Lima-Rogel V, Torres-Montes A, Espinosa S, Villegas C, Hernández F, Bisset P et al. Eficacia del uso precoz de eritropoyetina en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, críticamente enfermos: ensayo clínico controlado. *Sangre* 1998; 43: 191-195.
- Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1227-1228.
- Giannakopoulou C, Bolonaki I, Stiakaki E, Dimitriou H, Galanaki H, Hatzidaki E et al. Erythropoietin (rHuEPO) administration to premature infants for the treatment of their anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 37-43.
- Sastre E, Alonso B, Montero R, Álvarez T, Barbadillo F, Carpintero I et al. Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 49-54.
- Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: is there a role for erythropoietin therapy? *J Perinatol* 1997; 17: 276-282.
- Carbonell X, Figueras J, Pérez JM, Fernández A, González G, Salvía MD. Utilidad de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de la prematuridad. Influencia del peso de nacimiento. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 281-286.
- Ohls RK, Harcum J, Schibler K, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-665.
- Meister B, Khoss A, Birda G, Bocvk W, Kolmer N, Lischka K et al. Decreasing reticulocyte counts associated with declining post-dose erythropoietin plasma levels in anemia of prematurity. *Biol Neonate* 1998; 74: 409-415.
- Meyer HP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; 129: 258-263.
- Kumar P, Shankaran S, Krishan RG. Recombinant human erythropoietin therapy for treatment of anemia of prematurity in very low birth weight infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinatol* 1998; 18: 173-177.
- Al-kharfy T, Smyth JA, Wadsworth L, Krystal G, Fitzgerald C, Davis J et al. Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. *J Pediatr* 1996; 129: 89-96.