



ORIGINAL

Factores de riesgo implicados en la necesidad de transfusión sanguínea en recién nacidos de muy bajo peso tratados con eritropoyetina

J.M. Guzmán Cabañas^{a,*}, M.J. de la Torre Aguilar^b, I.M. Tofé Valera^a, E. Muñoz Gomariz^c, M.D. Ordoñez Diaz^a, M.J. Párraga Quiles^a y M.D. Ruiz González^a

^aUnidad de Neonatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bCentro de Salud de Distrito Córdoba Sur, Córdoba, España

^cUnidad Metodología y Apoyo a la Investigación, IMBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 8 de julio de 2010; aceptado el 19 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Prematuro;
Eritropoyetina;
Anemia del
prematuro;
Retinopatía del
prematuro;
Transfusión sanguínea

Resumen

Objetivo: Identificar y cuantificar factores de riesgo precoces relacionados con la necesidad de transfundir hemoderivados a prematuros de muy bajo peso, en tratamiento profiláctico con eritropoyetina humana recombinante (EPO). Secundariamente, evaluar la incidencia de retinopatía del prematuro (ROP) en relación con la administración precoz o tardía de EPO y con la transfusión de sangre.

Material y métodos: Estudio descriptivo prospectivo de los nacidos de enero de 2006 a marzo de 2009 con peso inferior a 1.500 g y edad gestacional (EG) inferior a 32 semanas, incluidos en el estudio de morbilidad de los recién nacidos menores de 1.500 g de la Sociedad Española de Neonatología (SEN1500) tratados con EPO subcutánea a dosis de 750 UI/kg/semana/6 semanas.

Se utilizaron regresiones logísticas univariadas y multivariadas con el paquete PASW Statistics.

Resultados: Se incluyeron un total de 110 recién nacidos (RN) con peso medio de 1.154 g y EG media de 29,3 semanas. Precisaron transfusión de sangre 59 RN (53,6%) frente a 51 (46,3%) no transfundidos. La incidencia de ROP grave (grado \geq III) fue del 2,7%. Los factores de riesgo (*odds ratio* [OR]; intervalo de confianza [IC] del 95%) para ser transfundido obtenidos en el análisis multivariable fueron: sexo masculino (OR: 4,41; IC del 95%, 1,24–15,66), EG (OR: 1,64; IC del 95%, 1,14–2,36, disminución 1 semana), valores de hemoglobina (Hb) al ingreso (OR: 1,45; IC del 95%, 1,04–2,04; disminución 1 g/dl), sepsis tardía (OR: 7,75; IC del 95%, 2,21–21,11) e inicio tardío del tratamiento con EPO (OR: 6,27; IC del 95%, 1,22–32,35).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanaguzmancabanas@gmail.com (J.M. Guzmán Cabañas).

Todos los RN intervenidos de ductus o enterocolitis necrosante precisaron transfusión. No se ha relacionado la ROP con la administración de EPO precoz o tardía ni con la transfusión sanguínea.

Conclusiones: Los requerimientos transfusionales son mayores en varones, en prematuros de menor EG, en los de menor Hb al nacer y en los que tienen sepsis tardía. No se ha demostrado relación entre el momento de la administración de EPO con la ROP.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prematurity;
Transfusion
erythropoietin;
Anaemia of
prematurity;
Retinopathy of
prematurity

Risk factors involved in the need for blood transfusion in very low birth weight newborns treated with erythropoietin

Abstract

Objective: To identify and quantify risk factors related to red blood cell transfusion in premature babies weighing <1,500 g who received erythropoietin (EPO). Secondly, to assess the relationship between retinopathy of prematurity and rh-EPO.

Material and methods: Prospective descriptive study of infants admitted to the Reina Sofía University Hospital between January 2006 and March 2009. Infants reviewed had a birth weight <1,500 g and gestational age <32 weeks. Infants were administered rh-EPO 750 IU/kg/week subcutaneously 3 days/week/ 6 weeks.

We used univariate and multivariate logistic regressions with PASW Statistics 18 for Windows.

Results: Data were obtained from 110 infants, with a mean birth weight of 1154 grs and mean gestational age of 29.3 weeks. Risk factors (OR; 95% CI) for being transfused were: male sex (4.41; 1.24–15.66), GA (1.64; 1.14–2.36, 1 week), Hb level on admission (1.45; 1.04–2.04; 1 g/dl), late onset sepsis (7.75; 2.21–21.11), late onset treatment with rh-EPO (6.27; 1.22–32.35). All surgically treated infants with patent ductus arteriosus ligation or necrotizing enterocolitis needed transfusion. There is no relationship between rh-EPO administration and retinopathy of prematurity (ROP), but there was a relationship with transfusion.

Conclusions: Premature infants with the lower gestational age, being male, a lower Hb level on admission and late onset sepsis are those with the greatest risk for blood transfusion.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivo

La anemia del prematuro es una de las patologías más frecuentes de los recién nacidos (RN) de muy bajo peso (MBP) y extremado bajo peso (EBP)^{1,2}. Un porcentaje elevado precisa ser transfundido y, la mayoría de forma repetida.

La eritropoyetina³ es una glucoproteína biológicamente activa, que interviene en la diferenciación de las células eritroides provocando un aumento de la producción de hemoglobina (Hb). El bajo nivel en la síntesis de eritropoyetina^{1,2} en respuesta a la hipoxia detectada en niños pretérmino, junto con el conocimiento de que el número de precursores eritroides es adecuado y que responden bien a la eritropoyetina sintética⁴, sugirió que el uso profiláctico de eritropoyetina recombinante humana (EPO) podría disminuir las necesidades transfusionales.

Desde comienzos de los años noventa, la administración de EPO se ha incorporado a las medidas profilácticas que se realizan a los RN de peso muy bajo (MBP) y de peso extremadamente bajo (EBP), con los objetivos de reducir el número de transfusiones, número de donantes, cantidad de sangre transfundida, así como de las posibles complicaciones

inherentes a las transfusiones a las que estos RN prematuros están expuestos⁵⁻⁸.

En el momento actual su utilización debe matizarse debido a que su efectividad y seguridad han sido cuestionadas. Ya que, no en todas las situaciones se consigue reducir el número de transfusiones y/o la cantidad de sangre transfundida, por otra parte, por sus propiedades angiogénicas estimularía la proliferación de los vasos retinianos aumentando la frecuencia de retinopatía del prematuro (ROP)⁹⁻¹¹.

El objetivo principal del trabajo es identificar y cuantificar factores de riesgo relacionados con la necesidad de transfusión de hemoderivados en prematuros tratados con EPO. De forma secundaria, se analiza la posible relación entre ROP y administración de EPO y transfusiones sanguíneas.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo de los RN <1.500 g y menores de 32 semanas ingresados desde enero de 2006 hasta marzo de 2009, descartando los fallecidos en el período neonatal y los que no recibieron EPO. Fueron

reclutados de la base de datos del estudio prospectivo de morbilidad de los RN < 1.500 g de la Sociedad Española de Neonatología¹² (SEN1500), añadiendo a ésta las variables específicas de este trabajo, como son: Hb al ingreso, valores de ferritina, número y volumen de las transfusiones recibidas.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital, como estudio específico dentro del SEN1500.

La EPO se administró a dosis de 250 U/kg/día, 3 veces en semana, por vía subcutánea, 18 dosis máximo, suspendiéndose el tratamiento si el RN era dado de alta.

Se diferenciaron 2 grupos según el día de vida que recibieron la EPO: grupo I (administración precoz < 10 días) y grupo II (administración tardía > 10 días). Recibieron sulfato ferroso oral a dosis de 4-6 mg/kg/día, si los valores de ferritina eran < 150 mg/dl, suspendiéndose siempre después de una transfusión¹³.

Se analizaron las variables incluidas en la base de datos SEN1500 de nuestro hospital que pudieran relacionarse con el estudio: peso, longitud, edad gestacional (EG), sexo, índice de CRIB¹⁴ (*clinical risk index for babies*), hemorragia intraventricular (HIV), enfermedad de membrana hialina, ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrosante (ECN), sepsis tardía y ROP, y las específicas del estudio.

En todos los RN se realizó ecografía cerebral en los 3 primeros días de vida, a los 28 días y al alta. Se cuantificó el grado de HIV siguiendo los criterios de Papile modificados y se especificaron las lesiones de la sustancia blanca periventricular como leucomalacia quística o ecogénica¹⁵.

Fueron revisados por el oftalmólogo desde la cuarta semana de vida hasta completar la vascularización retiniana, tipificándose y registrando el grado de ROP según la clasificación del estudio International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)¹⁶.

Las indicaciones de transfusión se rigieron por los protocolos de la unidad: hematocrito < 20% y Hb < 6 g/dl en prematuros asintomáticos; hematocrito < 30% y Hb < 10 g/dl en prematuros con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) > 0,40, presión de distensión continua en la vía aérea (CPAP) o ventilación mecánica (VM) con presión media en la vía aérea (PMVA) < 8 cm H₂O, aumento de peso < 10 g/día durante 4 días y recibiendo más de 100 kcal/kg/día, apneas con bradicardia a pesar del tratamiento con xantinas, taquicardia > 180 lpm o taquipnea > 80 rpm durante más de 24 h, o necesidad de cirugía; hematocrito < 35% en neonatos con FiO₂ > 0,40, CPAP o VM con PMVA > 10 cm H₂O o, en algunos casos, a criterio del neonatólogo de guardia.

Para el análisis de los datos se empleó el PASW Statistics 18 para Windows. Se utilizaron regresiones logísticas univariantes para determinar los factores relacionados con la necesidad de terapia transfusional (variable dependiente). Su asociación se valoró mediante la *odds ratio* (OR), con intervalo de confianza (IC) del 95%. Para el análisis multivariante se utilizó una regresión logística, incluyendo todas las variables excepto ECN, DAP y ROP. Para éstas se calculó una OR ajustada añadiendo 0,5 a la frecuencia de cada celda al aparecer en la tabla de contingencia una frecuencia de 0. Por medio del estadístico de Wald, las variables con una *p* > 0,15 (procedimiento de selección metódica hacia atrás) fueron una a una eliminadas del

modelo. El estadístico de Hosmer-Lemeshow se empleó para valorar la bondad de ajuste y el área bajo la curva para determinar la capacidad discriminante del modelo.

Para analizar la relación y gravedad de la ROP con el momento de la administración de la EPO o la necesidad de transfusión sanguínea se utilizó el test exacto de Fisher, al detectarse frecuencias esperadas < 5.

Resultados

El análisis descriptivo de los 110 RN y el resumen de los datos generales relacionados con las necesidades de transfusión y la administración de EPO se presentan en la **tabla 1**. Se cuantificaron todas las transfusiones, incluidas las que se realizaron previas a la administración de EPO en ambos grupos. Precisan transfusión 59 niños (53, 6%) frente a 51 (46,3%) no transfundidos. El número medio de transfusiones por niño fue de 3,2 ± 2,1. Un 13,7% de los niños se transfundieron en más de 5 ocasiones. La edad media al iniciar el tratamiento con EPO fue de 7 días. Recibieron EPO precoz (< 10 días) 93 RN (84,5%) y 17 (15,4%) iniciaron el tratamiento tardío (> 10 días).

Los resultados de las regresiones logísticas (univariable y multivariable) aparecen detallados en la **tabla 2**. Destacar como factores de riesgo que predicen la necesidad de transfusión en el análisis multivariable con OR ajustada (IC del 95%) ser varón, edad gestacional, Hb al nacer, por cada semana que baja o por cada gramo que desciende la Hb se incrementa el riesgo de transfusión, iniciar después del 10 día de vida la administración de EPO y complicarse la evolución del RN con una sepsis tardía.

El peso, el índice CRIB y el grado de HIV no permanecen en el modelo multivariable. En la regresión univariable se cuantificó que por cada disminución de 100 g de peso al nacimiento, aumenta el riesgo de ser transfundido en un 49%. Igualmente, por cada aumento en 1 unidad en el índice CRIB se incrementan las probabilidades de precisar transfusión en un 44%. No se observa una relación significativa entre la presencia de cualquier grado de HIV y el riesgo de ser transfundidos.

La incidencia de ECN grave fue del 2,7% y la de DAP del 6,3%. Todos los RN que precisaron cirugía por DAP y/o por

Tabla 1 Descripción del grupo y necesidades de tratamiento

Rango	Media ± DE
Peso (g)	470-1.780 1.154,8 ± 241
Talla (mm)	275-440 369,8 ± 30,5
Edad gestacional (semanas)	24-36 29,35 ± 2,3
Índice de CRIB	0-15 3,7 ± 3
Número de transfusiones	0-12 3,2 ± 2,1
Volumen de transfundido (ml/kg)	0-331 72 ± 31,2
Dosis de EPO (n)	6-18 16,1 ± 5,2
Días al inicio tratamiento con EPO	4-23 7,1 ± 4,1

CRIB: *clinical risk index for babies*; DE: desviación estándar; EPO: eritropoyetina recombinante humana.

Tabla 2 Factores asociados con las necesidades de transfusión

	No transfundidos, n=59	Sí transfundidos, n=51	OR (IC del 95%) ^a	p	OR ajustada ^b (IC del 95%)	p
Tratamiento EPO						
Precoz (n=93)	54 (58,1)	39 (41,9)		0,036		
Tardío (n=17)	5 (29,4)	12 (70,6)	3,32 (1,08–10,20)		6,27 (1,22–32,35)	0,028
Sexo						
Niñas (n=46)	31 (67,4)	15 (32,6)		0,015		
Niños (n=64)	28 (43,8)	36 (56,3)	2,66 (1,21–5,85)		4,41 (1,24–15,66)	0,022
Sepsis tardía						
No (n=59)	48 (81,4)	11 (18,6)				
Sí (n=51)	11 (21,6)	40 (78,4)	15,87 (6,23–40,42)	<0,001	7,75 (2,21–27,11)	0,001
Hb al ingreso						
Intervalo	nov-18	8–17,6	↓ 1 g/dl	<0,001	1,45 (1,04–2,04)	0,03
Media (DE)	14,56 (1,7)	12,90 (2,5)	1,45 (1,19–1,78)			
EG (semanas)						
Intervalo	27–34	24–32	↓ 1 semana	<0,001	1,64 (1,14–2,36)	0,007
Media (DE)	30,12 (1,7)	28,47 (2,2)	1,52 (1,23–1,89)			
Peso (g)						
Intervalo	830–1.780	675–1.560	↓ 100 g	<0,001	No permanece en el modelo	
Media (DE)	1.259,2 (183,4)	1.079,8 (234,4)	1,49 (1,22–,82)			
Índice CRIB						
Intervalo	0–10	0–14	↑ 1 unidad	<0,001	No permanece en el modelo	
Media (DE)	2,61 (2,1)	4,92 (3,2)	1,44 (1,19–1,74)			
HIV grados						
0 (n=93)	53 (57%)	40 (43%)		0,099		
1–4 (n=17)	6 (35,3%)	11 (64,7%)	2,43(0,83–7,12)			
DAP-ligado						
No (n=103)	59 (57,3)	44 (42,7)		<0,004		
Sí (n=7)	0 (0)	7 (100)	20,06 (1,34–300,1) ^c			
ECN cirugía						
No (n=107)	59 (55,1)	48 (44,9)		0,096		
SI (n=3)	0 (0)	3(100))	8,59 (0,64–114,9) ^c			

CRIB: *clinical risk index for babies*; DAP: ductus arterioso persistente; DE: desviación estándar; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; HIV: hemorragia intraventricular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*. Bondad de ajuste: estadístico de Hosmer-Lemeshow=6,73; p=0,566. Área bajo la curva ROC=0,928 (IC del 95%, 0,883-0,973)

^aOR cruda obtenida por regresión logística univariante.

^bOR ajustada por regresión logística multivariante.

^cOR ajustada añadiendo 0,5 a la frecuencia de cada celda.

ECN fueron transfundidos. Al ajustar la OR obtenemos unos intervalos de confianza muy amplios que limitan la interpretación de los resultados.

La incidencia de ROP grave (grado ≥ III) en el grupo de estudio fue del 2,7%, apareciendo sólo en el grupo de los niños que recibieron EPO <10 días; en algún momento durante su estancia se diagnosticó de ROP leve-moderada (I, II) al 32% de los RN, sin significación con respecto al momento en que inician la profilaxis con EPO. Las relaciones entre aparición de los diversos grados de ROP y la transfusión de sangre están descritas en la [tabla 3](#).

Discusión

La anemia en el prematuro de MBP y EBP, en el que se asocian patologías graves, es una situación clínica frecuente en las unidades neonatales. Hasta en un 80% de los RN de MBP precisará transfusiones de sangre durante su hospitalización^{1,2}. Para series nacionales, SEN1500¹⁷, las necesidades se estiman en el 43,6%; siendo del 75,3% para los EBP y del 22,7% para los de peso >1.000 g.

Se han publicado numerosos artículos^{5-9,18,19} sobre el papel que la EPO juega en la profilaxis de la anemia del

Tabla 3 Relación de retinopatía del prematuro (ROP) con la administración de eritropoyetina (EPO) y con las transfusiones

ROP	Administración EPO N (%)		Transfusión N (%)	
	Precoz	Tardía	Sí	No
No (grado 0)	58 (63,0)	12 (70,6)	30 (58,8)	40 (69,0)
No grave (grados 1 o 2)	31 (33,7)	5 (29,4)	18 (35,3)	18 (31,0)
Grave (grados 3 o 4)	3 (3,3)	0 (0)	3 (5,9)	0 (0)
p *	0,598	0,099		

*Significación obtenida mediante el test de Fisher, agrupando las 2 primeras categorías de la variable ROP al encontrarse frecuencias esperadas menores a 5.

prematuro, con resultados en general satisfactorios, ya que su uso disminuía las necesidades de transfusión, cantidad de sangre transfundida y la exposición a múltiples donantes, no describiéndose complicaciones importantes relacionadas con su administración. Sin embargo, tras la publicación de los últimos metaanálisis que valoran el uso profiláctico de eritropoyetina, como prevención de la necesidad de transfusión, según su administración fuese temprana, tardía o comparando temprana frente a tardía, ha aparecido una corriente en contra de su uso precoz, justificada por demostrarse un aumento estadísticamente significativo de ROP grave (grado \geq III), no se detectó esta complicación con el uso después de los 8 días de vida y, en segundo lugar, si bien la profilaxis con EPO reduce la necesidad de trasfusión, la cantidad de sangre transfundida y el número de donantes a los que se exponen, refieren no ser de transcendencia clínica⁹⁻¹¹.

Al igual que en otras publicaciones, en un estudio previo de nuestro grupo, demostramos la efectividad de la administración de EPO¹⁸. En el presente trabajo no se cuestiona el uso de la eritropoyetina, sino que se pretende identificar a los RN que tengan mayor número de factores de riesgo, que se relacionen con una mayor probabilidad de transfusión desde las primeras horas de vida, o ante la presencia de complicaciones frecuentes de estos prematuros, como son el DAP, HIV, ECN o sepsis tardía, con ello poder planificar las necesidades individuales de transfusión durante su permanencia en la unidad, preparar bolsas de sangre de donante único y usar de manera más racional la profilaxis con eritropoyetina en los RN identificados como de mayor riesgo, ya que está medida profiláctica se iniciaría pasada la primera semana de vida.

Se han incluido a RN ingresados en la unidad durante el período 2006–2009 independientemente de la gravedad de la patología asociada, evitando así el sesgo de selección derivado de incluir únicamente a pacientes estables.

Después de 20 años del inicio del uso de EPO en neonatología, persiste la controversia con respecto al protocolo de administración^{20,21} (edad del inicio, dosis, vía de administración y duración del tratamiento) y, lo que es aún más importante, la identificación de los prematuros que con mayor probabilidad se beneficiarían de su administración, hasta ahora considerando criterios de peso o EG. Trabajos recientes señalan la conveniencia de limitar los criterios de tratamiento a los RN <1.250 g y <30 semanas, incluyendo también a los RN que sin cumplir estos criterios

presentan unos determinados factores de riesgo²¹. En este estudio, además de cuantificar el mayor riesgo de transfusión por cada semana que disminuya la edad de gestación, se han encontrado otros factores como el ser varón y el valor de Hb al ingreso, que pueden ayudar a identificar a los RN subsidiarios de ser transfundidos desde las primeras horas de vida, y otros factores que deben ser considerados de riesgo son la sepsis tardía y siempre que el RN tenga que ser sometido a una intervención quirúrgica (DAP p ECN). La dosis de 750 UI/kg/semana se considera como dosis mínima eficaz aceptada, ya que dosis mayores parecen aumentar los efectos secundarios^{22,23}.

La incidencia de ROP grave (grado $>$ III) en nuestra serie es similar o inferior a las descritas en otros estudios revisados, incluido SEN1500 2008¹⁷. En éstos no se especifica si se administra eritropoyetina, tampoco la edad en que se inicia. Esta baja incidencia, aun teniendo en cuenta que todos recibieron EPO antes o igual a los 10 días (edad que pudiera considerarse como administración precoz), puede haber condicionado no encontrar una relación significativa entre la administración de EPO precoz y ROP como se ha descrito⁹. En los RN que recibieron la EPO tardíamente no apareció ningún caso de ROP grave. Al analizar los grados leves de ROP, la frecuencia es similar en ambos grupos, no encontramos significación estadística, este hecho no ha sido descrito en otros estudios incluidos en el metaanálisis de Ohlsson y Aher⁹⁻¹².

La afirmación realizada por Ohlsson y Aher⁹ de la asociación entre el uso de EPO precoz y retinopatía, ya ha sido matizada por investigaciones posteriores²⁴⁻²⁶. Así Suk et al observan que el riesgo de desarrollar ROP se incrementa entre los prematuros que reciben EPO después del día 20 de vida y depende de que el número de dosis administradas de EPO sea superior a 20. Esta misma asociación se refleja en el trabajo de Brown et al²⁶. En este estudio ningún niño recibió más de 18 dosis y tan sólo 1 niño recibió EPO pasados los 20 días, por lo que no podemos valorar estos comentarios.

El mecanismo por el que la EPO puede inducir la aparición de retinopatía se atribuye a sus propiedades angiogénicas que estimularían la proliferación de vasos retinianos, estando relacionada con el factor HLF/HIF-2a²⁷. No se puede descartar que esté potenciada por la administración concomitante de hierro, recomendado su uso en todos los RN a los que se administre EPO.

Tanto el hierro como las concentraciones elevadas de ferritina favorecen la proliferación vascular^{12,28}. Está

ampliamente descrita la asociación entre las múltiples transfusiones de eritrocitos que incrementan los valores en sangre de ferritina y la aparición de ROP^{9,26-29}. En nuestra serie, podemos señalar que los 3 RN con ROP grave recibieron más de una transfusión, lo que implica un incremento en los depósitos de hierro, pese a ser suspendido el suplemento de sulfato ferroso; los RN que no precisaron transfusión tampoco desarrollaron ROP grave. Con estos hallazgos, nos gustaría sugerir que la baja incidencia de ROP detectada estuviera condicionada por el control sobre los depósitos de hierro. Son necesarias más investigaciones que analicen el papel del hierro y los valores de ferritina en la aparición de la ROP.

La mayoría de los autores señalan el peso, la EG y la Hb al nacimiento como los principales factores predictivos relacionados con la necesidad de transfusión en los niños tratados con eritropoyetina³⁰⁻³³. Expresamos los resultados de forma similar al trabajo publicado por Hosono et al³³, delimitando y concretando más la importancia de estos factores por descensos en gramos de la Hb al nacimiento y por cada semana que disminuye la EG.

El índice CRIB es un indicador que permite la estimación del riesgo de muerte hospitalaria y hemorragia intraventricular grave, también ya descrito por tramos de peso y EG¹⁴. Pocos trabajos han valorado su utilidad como predictor de necesidad de transfusión³⁴. En este estudio observamos que los pacientes que a las 12 horas de vida tienen un mayor puntaje en el índice CRIB precisan más transfusiones, aunque recibiesen EPO, y que esta necesidad se puede cuantificar por cada unidad que aumente, sugerimos que podría ser otro factor de riesgo aumentado de transfusión.

Por todo lo referido en los prematuros identificados como de mayor riesgo deberíamos extremar las recomendaciones ampliamente aceptadas para prevenir la anemia que precisará transfusión, como: planificación del número de extracciones, reducir el volumen y frecuencia de éstas, utilización de micrométodos para valoración de resultados y aplicación de criterios restrictivos en sus indicaciones. El uso de bolsas de sangre alicuotadas o de la propia sangre de cordón puede evitar la exposición a múltiples donantes. El soporte nutricional precoz, intensivo y adecuado a la EG debe de formar parte de las medidas de prevención de la anemia^{35,36}.

El control de estos factores no es competencia exclusiva de las unidades de neonatología, se debería planificar conjuntamente con las de obstetricia; las prácticas dirigidas principalmente a disminuir la incidencia de parto prematuro y ante el nacimiento de un RN MBP o EBP realizar el pinzamiento tardío³⁷ del cordón umbilical, con ello aumentar los valores de la Hb al nacimiento, que hacen disminuir las necesidades de transfusión, demostrado y cuantificado en este trabajo.

Con el protocolo de administración de eritropoyetina en la unidad, a caballo entre el inicio precoz y tardío, observamos una reducción significativa en el número de transfusiones cuando se inicia precozmente frente a tardía. Este hecho, si bien no fueron aleatorizados, pudiera explicarse porque se contabilizaron todas las transfusiones que recibieron los RN, muchas de ellas en los primeros días de vida que es cuando la inestabilidad y las necesidades de asistencia respiratoria son mayores.

El inicio de la administración de EPO se mantiene pues como un punto controvertido; no obstante, con las nuevas evidencias existentes parece prudente iniciarla pasada la primera semana de vida.

El tratamiento de la anemia del prematuro debe de ser multifactorial, minimizando todas las causas que reduzcan la masa eritrocitaria y promocionando todos los factores que la incrementan. Sugerimos que la profilaxis con EPO sigue jugando un papel importante como medida de prevención de la anemia tardía del prematuro de MBP y EBP y, por ende, disminuir las necesidades de transfusión.

Conocer y poder cuantificar los factores de riesgo de transfusión (peso, EG, Hb al nacer, sexo) desde las primeras horas de vida abre un campo de investigación clínica sobre el uso de diferentes pautas de administración de EPO en estos prematuros de gran riesgo, optimizando de esta manera su uso profiláctico.

Respecto a la relación entre la administración de EPO y ROP opinamos que no está todo dicho, investigaciones futuras deben de plantearse el papel de otros factores concomitantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. *Clin Perinatol.* 1995;22:641-56.
2. Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr.* 1998;49:46-8.
3. 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;116:779-86.
4. Rhondeau SM, Christensen RD, Ross MP, Rothstein G, Simmons MA. Responsiveness to recombinant erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with the anemia of prematurity. *J Pediatr.* 1988;112:935-40.
5. Javier Manchón G, Natal Pujol A, Coroleu Lletget W, Zuasnarbar Cotro A, Badia Barnusell J, Junca Píera J, et al. Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr.* 1997;46:587-92.
6. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al.; European Multicenter Erythropoietin Beta Study Group. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1,000 g. *J Pediatr.* 2002;141:8-15.
7. Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck R, Novak K. Effect of short-term erythropoietin therapy in anemic premature infants. *J Perinatol.* 2005;25:125-9.
8. Ahmadvour Kacho M, Zahedpasha Y, Esmaili MR, Hajian K, Moradi S. The effect of human recombinant erythropoietin on prevention of anemia of prematurity. *Pediatrics Research.* 2003;54:564.
9. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants: *Cochrane Database Syst Rev.* Jul. 2006;19:3. CD004863.
10. 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: CD004863. Review. PMID:16856.
11. 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. Review.
 12. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. Red Neonatal SEN1500. SEN1500 diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:181–8.
 13. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009;36:27–42.
 14. Guzmán Cabañas JM, Párraga Quiles MJ, Del Prado N, Ruiz González MD, García del Río M, Benito Zaballo F, et al. Red Neonatal SEN1500. Análisis de la utilidad del Clinical Risk Index for Babies por estratos de peso como predictor de muerte hospitalaria y de hemorragia intraventricular grave en la Red Neonatal SEN1500. *An Pediatr (Barc).* 2009;71: 117–27.
 15. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En: Volpe JJ, editor. *Neurology of the new born*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 403–63.
 16. International Committee of the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:91–9.
 17. Figueras J, Pérez Rodríguez J, Guzmán J, García P, Carrizosa T, Salas S, et al.; y Grupo SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbilidad de los menores de 1.500 g 2008. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/upload/files/2008_global.pdf.
 18. De la Torre Aguilar MJ, Gascón Jiménez FJ, Zapatero Martínez M, Guzmán Cabañas J, Huertas Muñoz D, Ruiz González D, et al. Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina, estudio caso-control. *An Esp Pediatr.* 2000;53:243–8.
 19. Akisu M, Tuzun S, Arslanoglu S, Yalaz M, Kultursay N. Effect of recombinant human erythropoietin administration on lipid peroxidation and antioxidant enzymes activities in preterm infants. *Acta Med Okayama.* 2001;55:357–62.
 20. Melgar Bonis A, Bergón Sendín E, Vázquez Román S, López Maestro M. ¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros? *Evid Pediatr.* 2008;4:62.
 21. Carbonell-Estrany X, Figueras J, Álvarez E. Erythropoietin and prematurity, where do we stand? *J Perinat Med.* 2005;33: 277–86.
 22. Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birthweight preterm infants: a prospective controlled study. *Pediatr Int.* 2005;47:67–71.
 23. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum Dev.* 2008;84:525–32.
 24. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS.* 2008;12:233–8.
 25. Shah N, Jadav P, Jean-Baptiste D, Weedon J, Cohen LM, Kim MR. The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol.* 2010;27:67–71.
 26. Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;113: 1559–66.
 27. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi S, Suzuki N, Nakajima O, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J.* 2003;22:1134–46.
 28. Coffman LG, Parsonage D, D'Agostino Jr R, Torti FM, Torti SV. Regulatory effects of ferritin on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:570–5.
 29. Inder TE, Clementt RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infant is associated with an increased risk of retinopathy or prematurity. *J Pediatr.* 1997; 131:541–4.
 30. Fortes JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, Da Costa MC, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:893–900.
 31. Fortes JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, Silveira RC, Procianny RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85:48–54.
 32. Maier RF, Obladen M, Messinger I, Wardrop CAJ D. Factors related to transfusion in very low birthweight treated with erythropoietin. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74:182–6.
 33. Hosono S, Mugishima H, Shimada M, Minato M, Okada T, Takahashi S, et al. Prediction of transfusions in extremely low-birthweight infants in the erythropoietin era. *Pediatr Int.* 2006;48:572–6.
 34. Joriot-Chekaf S, Pierrat V, Desnoulez L, Rakza T, Lequien P, Storme L. Recombinant human erythropoietin: analysis of a policy of treatment in an hospital based population of very-low-birthweight infants. *Arch Pediatr.* 2003;10:499–505.
 35. Birenbaum HJ, Pane MA, Helou SM, Starr KP. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. *South Med J.* 2006;99:1059–62.
 36. Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *NeoReviews.* 2008;9:526–33.
 37. Donald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:2.