

# Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones

E. Sastre Huerta, B. Alonso Alvarez, R. Montero Alonso, T. Alvarez Martín, F. Barbadillo Izquierdo, I. Carpintero Martín, T. Gil Rivas, J. Suárez Fernández

**Resumen.** *Objetivo:* Valorar la eficacia del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHEPO) en la anemia del prematuro. Analizar la relación de los procesos patológicos (factores de riesgo) más frecuentes en pretérminos de muy bajo peso con la indicación de transfusión.

*Material y métodos:* Estudio caso-control no aleatorizado de 56 pretérminos de peso 1.500 gramos y edad gestacional 32 semanas, 28 tratados con rHEPO y 28 sin tratamiento. El grupo tratado recibió 200 UI/kg de rHEPO, subcutánea, tres días por semana, a partir de la segunda semana de vida, durante 4 semanas. Además, se administró por vía oral un suplemento de sulfato ferroso a dosis de 5 mg/kg/día, 25 mg al día de vitamina E y un complejo polivitamínico. Se determinaron valores de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), reticulocitos, sideremia, ferritina, neutrófilos y plaquetas, al inicio y al final del tratamiento. Se establecieron dos períodos: primero previo al tratamiento con rHEPO o primeras dos semanas de vida, y segundo período posterior al tratamiento o a la segunda semana. Se analizaron las necesidades de transfusión de hematíes con respecto a la administración de rHEPO y a los procesos patológicos neonatales severos establecidos, en ambos períodos de tiempo.

*Resultados:* El grupo tratado presentó un aumento en el número de reticulocitos al final del tratamiento, así como un descenso en los valores de sideremia y ferritina. Los valores de Hb y Hct permanecieron estables al finalizar el tratamiento con respecto a los obtenidos al inicio del mismo, en los niños que recibieron rHEPO. La indicación de transfusión estuvo en relación inversa con el peso y la edad gestacional. Para transfusiones precoces los factores mejor predictores fueron: SDR ( $p = 0,04$ ), días de ventilación mecánica ( $p = 0,01$ ) y sepsis ( $p = 0,04$ ). Con respecto a transfusiones tardías, los factores de riesgo fueron sepsis ( $p = 0,003$ ) y displasia broncopulmonar ( $p = 0,018$ ). El número de transfusiones por niño fue de  $0,75 \pm 0,75$  en el primer período para ambos grupos. En el segundo período el grupo tratado con rHEPO recibió  $0,5 \pm 0,9$  transfusiones por niños y el no tratado recibió  $1,5 \pm 0,8$  transfusiones niño ( $p < 0,001$ ).

*Discusión:* La rHEPO se mostró eficaz para disminuir el número de transfusiones, sobre todo en recién nacidos estables con peso superior a 1.200 gramos y edad gestacional igual o mayor de 30 semanas. El riesgo de precisar transfusión tardía fue tres veces superior en los pretérminos que no recibieron tratamiento. La patología neonatal severa está relacionada con la necesidad de transfusiones y el número de las mismas, tanto en el período previo a la administración, como durante el tratamiento con rHEPO.

Sección de Neonatología. Hospital «General Yagüe». Burgos.  
*Correspondencia:* Emilio Sastre Huerta. Sección de Neonatología. Hospital «General Yagüe». Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos.  
*Recibido:* Diciembre 1997  
*Aceptado:* Mayo 1998

*An Esp Pediatr 1998;49:49-54.*

**Palabras clave:** Eritropoyetina; Anemia de la prematuridad.

## ERYTHROPOIETIN IN ANEMIA OF THE PREMATURE INFANT. NEONATAL FACTORS THAT ARE PREDICTORS OF TRANSFUSION

**Abstract.** *Objective:* The objective of this study was to evaluate the efficiency of recombinant human erythropoietin (rHEPO) in the treatment of premature anemia and to analyze the relationship between the most common pathological processes (risk factors) in low birth weight premature babies with the need for transfusion.

*Patients and methods:* A non-random case control study of 56 premature babies weighing 1500 gram and with a gestational age of 32 weeks, 28 treated with rHEPO and 28 without treatment, was carried out. The treated group received 200 IU/kg of rHEPO subcutaneously 3 days/week from the second week of life onwards for 4 weeks. An ferrous sulphate supplement was also administered orally in doses of 5 mg/kg/day, as was 25 mg/day of vitamin E and a multivitamin complex. Hemoglobin, hematocrit, reticulocytes, granulocyte and platelets were measured, as well as iron and ferritin levels at the beginning and end of the treatment. Two periods were established.: The first, before rHEPO treatment or the first two weeks of life, and the second, after treatment or the second week of life. Hematic transfusion needs were analyzed with respect to the administration of rHEPO and the severe neonatal pathologies established in both periods of time.

*Results:* The group treated presented an increase in the number of reticulocytes at the end of treatment, as well as a decrease in the levels of sideropenia and ferritin. The values of Hg and Hct remained stable throughout treatment for children who received rHEPO. The transfusion indication was inversely related to weight and gestational age. For previous transfusions, the best predictors were: SDR ( $p = 0,04$ ), mechanical ventilation period in days ( $p = 0,01$ ) and sepsis ( $p = 0,04$ ). With respect to late transfusions, risk factors were sepsis ( $p = 0,003$ ) and bronchopulmonary dysplasia ( $p = 0,012$ ). The number of transfusions per child were  $0,75 \pm 0,75$  in the first period in both groups. In the second period the group treated with rHEPO received  $0,5 \pm 0,9$  transfusions/child and the untreated received  $1,5 \pm 0,8$  transfusions/child ( $p < 0,001$ ).

*Conclusions:* Treatment with rHEPO was effective in reducing the number of transfusions, mainly in stable newborns with a weight greater than 1200 gram and a gestational age equal to or greater than 30 weeks. The risk of needing late transfusions was three times higher in the premature infants that did not receive treatment. Severe neonatal pathology is related to the necessity of transfusions, as well as the number of transfusions, in the period before administration and during treatment with rHEPO.

**Key words:** Erythropoietin. Anemia in the premature infant.

## Introducción

La anemia de la prematuridad es una afección frecuente entre la población de prematuros de peso al nacer inferior a los 1.500 gramos. Su incidencia está relacionada con la prematuridad y el bajo peso al nacimiento y, a diferencia de la anemia fisiológica del lactante, se caracteriza por ser hiporregenerativa, cursar con reticulopenia, grados variables de hipoplasia eritroide en médula ósea y bajos niveles de eritropoyetina en plasma<sup>(1)</sup>.

Las causas de esta anemia no están claramente establecidas, aunque han sido implicados numerosos factores, como la menor vida media de los eritrocitos, mayor sensibilidad de estos a la oxidación, el cambio de hemoglobina fetal a hemoglobina adulta, la hemodilución debida al rápido aumento de masa corporal por el crecimiento y bajos niveles de eritropoyetina en suero<sup>(1,2)</sup>. Esto último, bien por fallo en la liberación de eritropoyetina<sup>(2)</sup> o por inadecuada producción de la misma<sup>(3)</sup> provoca, en definitiva, una anomalía transitoria en el desarrollo de producción de eritropoyetina<sup>(4)</sup>. Las características de este grupo de niños respecto a su patología y el frecuente número de extracciones para controles analíticos con las subsiguientes pérdidas por flebotomía son otros factores a considerar<sup>(2,5)</sup> que incrementarían la tendencia del pretérmino a la anemia.

La cifra de hemoglobina inicia su descenso al final de la primera semana de vida, en relación directa con la premadurez, alcanzando sus valores más bajos entre la 4ª y 6ª semanas de vida<sup>(6,7)</sup>. Durante las dos primeras semanas de vida parece adecuado mantener unas cifras de hemoglobina superiores a 12 g/dl<sup>(8)</sup>, o superiores a 14 g/dl si el paciente está en ventilación mecánica o precisa oxígeno. Es a partir de este momento, estando el niño más o menos estable, cuando el descenso de hemoglobina va a plantear el dilema de la indicación de transfusión. En casos con manifestaciones clínicas compatibles con anemia, como fatiga al alimentarse, curva ponderal plana, taquipnea, taquicardia, acidosis, apneas, etc., puede estar clara la indicación de transfundir, pero la transfusión solamente indicada por el nivel de hemoglobina en sangre va a ser la primera de una serie de ellas, tanto más cuanto más inmaduro o pequeño sea el niño.

La posibilidad de tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHEPO) ha abierto una nueva perspectiva, aun cuando su indicación, dosis, momento de inicio de tratamiento no están claramente establecidas y su eficacia haya sido puesta en duda<sup>(9)</sup>.

Presentamos nuestra experiencia de tratamiento con rHEPO en un grupo de 28 recién nacidos pretérmino, comparando los resultados obtenidos con otra serie de 28 pretérminos no tratados, así como el estudio de los factores neonatales de riesgo en los que consideramos la patología neonatal severa más habitual en estos prematuros, que pueda haber influido en la indicación de transfusión de hematíes en ambos grupos (56 casos).

## Material y métodos

Realizamos el estudio en 28 recién nacidos prematuros con

peso al nacimiento 1.500 gramos y edad gestacional 32 semanas, tratados con rHEPO a partir de noviembre de 1995 hasta junio de 1997. Incluimos a todos los recién nacidos de estas características, asistidos en nuestra unidad durante este período, no afectados de malformación congénita, y que no fallecieron.

La valoración de la eficacia al tratamiento con rHEPO la medimos por el número de transfusiones que cada niño ha precisado durante su estancia. Para ello, realizamos un estudio caso-control no aleatorizado comparando la serie tratada (28 casos) con otro grupo de 28 recién nacidos en nuestro hospital y asistidos en nuestra unidad, en el período inmediatamente anterior al comienzo del estudio, no tratados con rHEPO. Los criterios de apareamiento fueron cumplir las características de peso y edad gestacional exigidas, además de no presentar malformaciones congénitas, no haber fallecido y haber presentado durante su estancia procesos similares de patología neonatal.

El tratamiento comenzó a partir de la segunda semana de vida, durante 4 semanas, con dosis de rHEPO de 200 UI/kg/d, tres veces por semana (600 UI/kg/semana), por vía subcutánea. Durante el tratamiento se administró hierro oral a dosis de 5 mg/kg/día, vitamina E, 25 mg/día y un complejo polivitamínico. Según las circunstancias evolutivas (existencia de patología) el inicio del tratamiento se retrasó hasta que el niño estuvo estable. Una vez iniciada la administración de rHEPO se continuó, aunque en algún caso el aporte de hierro fuera suspendido temporalmente si el enfermo precisó reposo gastrointestinal, continuando una vez finalizado el proceso.

En el grupo tratado, se realizaron controles analíticos al comienzo y final del tratamiento con rHEPO de: hemoglobina, hematócrito, reticulocitos, sideremia, ferritina, neutrófilos y plaquetas. Presentamos la respuesta obtenida de estos parámetros en este grupo de niños.

En ambos grupos hemos considerado una serie de procesos patológicos durante su estancia que pudieran tener relación con la necesidad de transfusión de hematíes. Así analizamos la patología neonatal más frecuente en recién nacidos de muy bajo peso, en el grupo de niños tratados y no tratados. Dividimos la evolución en dos fases:

Precoz, considerando patología precoz, la acaecida durante las dos primeras semanas de vida, y/o previa a la administración de rHEPO en el grupo tratado, y previa a las 2 primeras semanas de vida el no tratado. Los procesos analizados en este período han sido anoxia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), ventilación mecánica (VM), y duración de esta (en días), días de oxigenoterapia con FiO<sub>2</sub> superior al 0,3, ductus arterioso persistente (DAP) y sepsis, ocurridos en este período.

En la fase tardía o de patología tardía, posterior a la segunda semana y/o a la administración de rHEPO los procesos estimados fueron: sepsis en este período, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (ECN), y pausas de apnea tardías.

Analizamos la relación de patología precoz o tardía con la indicación de transfusiones, considerando éstas como transfusiones precoces, previas al tratamiento o primeras dos semanas; y transfusiones tardías las realizadas durante el tratamiento o

Tabla I Población estudiada. Comparación de muestras: Características y patología

	rHEPO	No rHEPO	p
Nº recién nacidos	28	28	
Peso (g)	1.298 ± 162	1.245 ± 159	n.s.
EG (semanas)	29,7 ± 1,5	29,7 ± 1,5	n.s.
Sexo V/H	11/17	13/15	n.s.
Apgar 1'	5,8 ± 2,6	6,5 ± 2,3	n.s.
Apgar 5'	7,8 ± 2,3	8,1 ± 1,6	n.s.
Hgb al nacimiento (g/dl)	15,8 ± 1,9	16,8 ± 1,9	n.s.
Anoxia	6 casos (21,4%)	7 casos (25%)	n.s.
SDR	13 casos (46%)	14 casos (50%)	n.s.
VM	22 casos (78%)	16 casos (57%)	n.s.
Sepsis	4 casos (14,2%)	11 casos (39%)	n.s.
DAP	18 casos (64,2%)	13 casos (46,4%)	n.s.
HIV	6 casos (21,4%)	2 casos (7,14%)	n.s.
DBP	2 casos (7,14%)	1 caso (3,54%)	n.s.
Pausas de apneas	11 casos (39%)	10 casos (35,7%)	n.s.
ECN	3 casos (10,7%)	-	n.s.

Abreviaturas. SDR: síndrome de distrés respiratorio; VM: ventilación mecánica; DAP: ductus arterioso persistente; HIV: hemorragia intraventricular; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrotizante.

posteriores a la segunda semana, valoramos el número de transfusiones durante cada período de tiempo, según la patología y en dependencia de la administración o no de rHEPO. Se evaluó la influencia de las transfusiones precoces sobre la necesidad de transfusión posterior.

Los criterios transfusionales empleados en nuestra unidad fueron los mismos durante el período en que utilizamos rHEPO y el inmediatamente anterior. Tratamos de mantener unos niveles de Hb superiores a 12 g/dl durante las dos primeras semanas de vida; y si presentan patología o precisan ventilación asistida en este tiempo, superiores a 14 g/dl. A partir de aquí, estando la situación clínica estable, la indicación de transfusión viene dada por cifras de Hb inferiores a 9,5 g/dl, o superiores si presentan inestabilidad hemodinámica, pausas de apnea, curva ponderal plana o algún proceso patológico responsable de pérdidas hemáticas o hemólisis.

Las cifras medias de Hb con las que se realizaron transfusiones en el total de lactantes estudiados (56 niños) fueron 10,9 ± 0,9 g/dl durante el primer período: media de Hb 10,5 ± 0,9 g/dl en los tratados con rHEPO y 11,2 ± 0,8 g/dl en los no tratados. Durante el segundo período la media global de Hb fue de 9,06 ± 0,4 g/dl, siendo la Hb media para la indicación de transfusión 9,3 ± 0,3 g/dl en los tratados y 8,9 ± 0,4 g/dl en los no tratados.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa SPSS, la comparación de medias se realizó mediante T de Student, excepto cuando la distribución de variables no fue normal en que se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. La

Tabla II Resultado de parámetros hematológicos

	Hb	Hcto	Reticulocitos	Fe	Ferritina
Inicio Tto.	11,7±1,3	34,1±6,2	57,8±23,6	82±26	306±122
Final Tto.	10,9±0,9	32,9±3,1	177,6±56,8	67±16	144±64
p	n.s.	n.s.	< 0,001	n.s.	n.s.

Abreviaturas. Hb: hemoglobina (g/dl); Hcto: hematocrito (%); Reticulocitos: células/mm<sup>3</sup>; Fe: sideremia (mg/dl); Ferritina: ng/ml.

correlación de variables cuantitativas fue estudiada mediante prueba de X<sup>2</sup>, y prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. La valoración de los factores de riesgo entre los cuales se incluyó la administración de rHEPO se realizó mediante regresión lineal múltiple.

## Resultados

### Población estudiada

Características: el peso medio del grupo rHEPO fue 1.298 ± 162 g (mín. 890, máx. 1.500), el peso medio del grupo no rHEPO fue 1.245 ± 159 g (mín. 945, máx. 1.490). La edad gestacional media fue 29,7 ± 1,5 (mín. 26, máx. 32) y 29,8 ± 1,5 (mín. 27, máx. 32) para grupo EPO y no EPO respectivamente. La proporción de niños fue 11/13 y de niñas 17/15 para ambos grupos. Las características de la muestra se reflejan en la tabla I.

Patología: presentaron uno o varios procesos catalogados como patología precoz 17 casos en el grupo tratado y 19 en el no tratado. El resto de ambas series no presentó ningún proceso valorado en este análisis. Respecto a patología tardía fueron 6 casos en el grupo rHEPO y 8 en el no rHEPO. Un total de 22 y 20 niños respectivamente tuvieron evolución favorable. La distribución de estos procesos se muestra en la tabla I.

### Resultado de parámetros hematológicos

En el grupo de niños tratados los resultados de los valores hematológicos se indican en la tabla II. Como referimos en el apartado de métodos, no tenemos resultados contrastables del grupo de niños que no recibió tratamiento. La Hb media al inicio del tratamiento fue 11,7 ± 1,3 g/dl y al final 10,9 ± 0,9 g/dl. Los valores de Hcto se mantuvieron, 34,1 ± 6,2% al inicio y 32,9 ± 3,1% al final. Tanto la cifra media de sideremia como la de ferritina descendieron, si bien su descenso no fue estadísticamente significativo.

La cifra de reticulocitos tuvo un incremento significativo al final del tratamiento, elevándose de 57,8 ± 23,6 células/mm<sup>3</sup> a 177,6 ± 56,8 células/mm<sup>3</sup> (p < 0,001). No encontramos variaciones significativas en los valores de plaquetas, 351.000 ± 144.000 al inicio y 426.000 ± 131.000 al final del tratamiento, ni en las unidades de neutrófilos, 6.120 ± 3.414 y 2.420 ± 1.196, respectivamente.

### Factores de riesgo para transfusión

Entre los factores de riesgo para transfusión analizados en

Tabla III Número total de transfusiones realizadas

Nº transfusiones	Nº transfusiones previas		Nº transfusiones tardías	
	EPO no	EPO sí	EPO no	EPO sí
0	11	11	2	20
1	13	14	13	4
2	4	2	10	3
3	-	1	3	-
4	-	-	-	1
p	n.s.		< 0,001	

toda la muestra (56 casos) encontramos que, el peso y la edad gestacional mostraron una fuerte correlación inversa, tanto con el número total de transfusiones, como con respecto al número de transfusiones precoces y tardías ( $p < 0,001$ ).

El análisis de regresión lineal múltiple respecto al número de transfusiones durante el período de dos primeras semanas indicó la relación entre la necesidad de transfusiones y SDR ( $p = 0,04$ ), duración en días de ventilación mecánica ( $p = 0,01$ ) y sepsis ( $p = 0,04$ ). No encontramos relación con el resto de covariantes incluidas en el modelo, como anoxia, DAP, HIV, VM, días de oxigenoterapia con  $\text{FiO}_2 > 0,3$ . El tamaño de la muestra puede ser insuficiente para encontrar alguna posible relación con alguna de estas variables.

Respecto al número de transfusiones tardías, la regresión múltiple confirmó el fuerte efecto de la rHEPO ( $p < 0,001$ ) como factor protector. Las covariantes asociadas que resultaron significativas fueron DBP ( $p = 0,018$ ) y sepsis en este período ( $p = 0,003$ ). El resto, pausas de apnea, HIV y ECN, no fueron significativas.

La necesidad de transfusión tardía estuvo fuertemente correlacionada con la existencia de transfusión previa en el análisis bivalente ( $X^2$  de Fisher,  $p < 0,01$ ), por lo que esta última puede ser considerada como un factor de riesgo de transfusión tardía. Sin embargo, en el grupo estudiado tratado con rHEPO, de los 11 casos que no recibieron transfusión en las dos primeras semanas de vida, solamente 3 (27,2%) precisaron ser transfundidos en la segunda fase, mientras que en el grupo control, sin tratamiento con rHEPO, 11 niños no precisaron transfusión precoz y todos ellos (100%) fueron transfundidos en la fase tardía, posterior a la segunda semana de vida ( $p < 0,001$ ). Asimismo, de los 17 casos que fueron transfundidos durante las dos primeras semanas de vida en el grupo tratado, 3 (29,4%) recibieron alguna transfusión en la fase tardía, mientras que en el grupo control, no tratado con rHEPO, de los 17 niños transfundidos en las dos primeras semanas de vida, 15 (88,23%), recibieron transfusiones tardías. En este punto encontramos un efecto protector de la rHEPO para transfusiones tardías.

#### Transfusión de hematíes sin considerar patología

El número de transfusiones precoces por niño fue de  $0,75 \pm 0,75$  en el grupo que recibió rHEPO,  $0,75 \pm 0,75$  en el no tratado. El número de transfusiones tardías realizadas en el segun-

Tabla IV Número de transfusiones tardías con y sin patología tardía

	Transfusiones tardías	
	Sin patología tardía	Con patología tardía
rHEPO no	20 casos 19 transfusiones (95,0%)	8 casos 7 transfusiones (87,5%)
rHEPO sí	22 casos 4 transfusiones (18,2%)	6 casos 8 transfusiones (66,6%)
p	< 0,001	0,27

do período fue  $0,5 \pm 0,9$  para niños tratados y  $1,5 \pm 0,8$  para los no tratados ( $p < 0,001$  según U de Mann Whitney). En la tabla III vemos como durante la fase precoz ambos grupos recibieron el mismo número de transfusiones; sin embargo, en la fase tardía, posterior a la segunda semana de vida, el número absoluto de transfusiones fue inferior en los niños con tratamiento respecto al grupo no tratado ( $p < 0,001$ ).

Las transfusiones tardías disminuyeron de 92,6% a 28,5% en los pretérminos con tratamiento ( $p < 0,001$ ), siendo el riesgo relativo estimado para transfusiones tardías de 3,25 en los niños que no recibieron rHEPO frente a los que sí la recibieron (95% IC: 1,79-5,88). El riesgo relativo para transfusión tardía fue doble en los niños de peso  $< 1.200$  g y edad gestacional  $< 30$  semanas que en aquéllos de peso y edad gestacional superiores a estas cifras ( $p < 0,001$ , 95% IC: 1,7-10,2 y 1,9-9,02, respectivamente).

Entre los niños que fueron tratados con rHEPO, los que necesitaron alguna transfusión después de la segunda semana de vida, tuvieron un peso medio y edad gestacional media significativamente inferior al de los que no recibieron ninguna transfusión. Peso medio con transfusión  $1.195 \pm 186$  g vs  $1.339 \pm 136$  ( $p = 0,03$ ). EG media con transfusión  $28,8 \pm 1,6$  vs  $30,3 \pm 1,3$  semanas ( $p = 0,02$ ).

#### Transfusión de hematíes y procesos patológicos.

Los casos con patología precoz recibieron más transfusiones previas que los que no presentaron incidencias (ningún niño recibía rHEPO en este período):  $1,11 \pm 0,7$  vs  $0,18 \pm 0,4$  transfusiones por niño en patológicos y no patológicos del grupo rHEPO ( $p = 0,004$ ) y  $0,9 \pm 0,65$  vs  $0,44 \pm 0,63$  transfusiones por niño en patológicos y no patológicos del grupo sin rHEPO ( $p = 0,1$ ).

Respecto a patología tardía encontramos  $1,6 \pm 1,5$  transfusiones niño en patológicos versus  $0,18 \pm 0,4$  en estables en el grupo rHEPO ( $p < 0,001$ ) y  $2 \pm 1,06$  vs  $1,3 \pm 0,57$  transfusiones en patológicos y estables del grupo sin rHEPO ( $p = 0,03$ ).

Los niños transfundidos sin patología precoz durante las dos primeras semanas (transfusiones precoces) fueron 33,3% en el grupo rHEPO y 18,2% en el grupo sin rHEPO ( $p = 0,49$ ). Con patología precoz el número de transfundidos aumentó a 88,2% en los niños tratados y 73,6% en los no tratados ( $p = 0,48$ ).

A partir de la segunda semana de vida comprobamos (Tabla

IV) que en el grupo tratado sin patología el % de transfundidos fue 18,2% frente a 95% en los no tratados sin patología ( $p < 0,001$ ). Cuando hubo patología tardía los transfundidos fueron 66,6% entre los tratados y 87,5% entre los no tratados ( $p = 0,27$ ). Es decir, los lactantes tratados con rHEPO y evolución estable fueron los que menos transfusiones tardías recibieron. Aunque también disminuyeron las transfusiones en el grupo de patología tardía y rHEPO con respecto a los que no fueron tratados en un 20%, la diferencia no fue significativa.

## Discusión

La eritropoyetina se mostró eficaz para disminuir el número de transfusiones, sobre todo en recién nacidos estables con peso superior a 1.200 g y edad gestacional mayor o igual a 30 semanas. El riesgo relativo de precisar transfusión tardía fue 3,25 veces superior en los lactantes que no recibieron tratamiento. La patología neonatal severa está relacionada con la necesidad de transfusiones y el número de las mismas, tanto en las semanas previas al tratamiento, como durante el tratamiento con eritropoyetina. Las variables predictivas de transfusiones precoces fueron SDR, días de VM y sepsis. Para transfusiones tardías fueron DBP y sepsis.

Al incluir en el grupo de tratamiento a todos los niños que cumplieron los requisitos de peso 1.500 g y edad gestacional 32 semanas nacidos a partir del comienzo del uso de rHEPO en nuestra unidad y realizar después un estudio de cohortes con igual número de casos nacidos previamente, no podemos contrastar los resultados hematológicos del grupo tratado con la muestra control. Ambos grupos fueron perfectamente comparables, tanto respecto a sus características, como respecto al tipo y frecuencia de procesos patológicos analizados que fueron superponibles en ambos.

Durante el período de estudio con tratamiento con rHEPO mantuvimos los mismos criterios transfusionales, según la patología y el descenso de Hb, que habíamos tenido en el período previo de los casos control. Nuestros criterios transfusionales han sido en ambos períodos relativamente conservadores. Los criterios transfusionales no están claramente definidos en el período neonatal, variando de unas unidades a otras y de unos trabajos consultados a otros y en casos es difícil llegar a un consenso de criterio dentro, incluso de un mismo equipo de trabajo, dado que la indicación de transfusión viene en ocasiones determinada por una situación patológica determinada. Existe una gran variabilidad de criterios transfusionales, incluso en estudios prospectivos, desde pautas conservadoras o más o menos estrictas<sup>(10,11)</sup> hasta criterios estrictos como los observados en algunos estudios<sup>(12)</sup> que pueden en ocasiones ser excesivamente rígidos y, aunque aconsejables, no siempre pueden ser aceptados en la práctica clínica.

En nuestros resultados encontramos una cifra de Hb media ligeramente superior en los casos que se indicó transfusión en el grupo control durante las dos primeras semanas de vida, que en el grupo de estudio tratado con rHEPO. Este dato sin significación estadística lo atribuimos a la mayor incidencia de sepsis en el grupo control en ese período.

Destacamos el mantenimiento de las cifras de Hb y Hcto desde el inicio al final del tratamiento en el grupo tratado, resultado similar a lo observado en otros estudios<sup>(10)</sup>, si bien no encontramos un aumento significativo, la cifra media en las determinaciones al finalizar el tratamiento, estuvo por encima de la cifra de Hb considerada como criterio de transfusión tardía.

Observamos una reducción de los niveles de hierro sérico y ferritina al final del tratamiento respecto a las cifras iniciales, lo cual parece ya suficientemente demostrado<sup>(11,13)</sup>, como indicadores de eritropoyesis activa. Respecto a los reticulocitos encontramos un incremento significativo al final del tratamiento indicando buena respuesta, similar a la mayoría de trabajos contrastados<sup>(5,10,11,14)</sup>. Algunos autores encuentran que la respuesta reticulocitaria es dosis dependiente<sup>(15,16)</sup>.

No observamos influencia significativa en la cifra de plaquetas y neutrófilos al finalizar el tratamiento, si bien encontramos una moderada disminución de los valores absolutos de estos últimos al igual que otros estudios<sup>(17,18)</sup>, no parece que la eritropoyetina afecte la granulopoyesis<sup>(5,11,15)</sup>.

La dosis óptima está por determinar, habiéndose utilizado desde los comienzos del uso de rHEPO en el tratamiento de la anemia del prematuro dosis variables, desde 100 UI/kg/semana o menores<sup>(11,17)</sup> hasta 1.200 UI/kg/semana<sup>(19)</sup>. La dosis utilizada en este estudio fue 600 UI/kg/semana. Parece que dosis entre 500-750 UI/kg/semana han demostrado ser suficientemente eficaces para estimular eritropoyesis<sup>(20)</sup>.

Comenzamos el tratamiento a partir de la segunda semana de vida cuando consideramos a los niños estables, tanto si habían tenido alguna patología, como si su evolución había sido favorable, de forma que valoramos la respuesta de rHEPO en el tratamiento de la anemia para evitar transfusiones tardías. Algunos autores inician el tratamiento de forma precoz en los primeros días de vida<sup>(11,21)</sup>, valorando la reducción de transfusiones durante todo el período neonatal, mientras que otros comienzan de manera tardía<sup>(5,10,22)</sup>, como en nuestro caso. Nuestro criterio respecto al momento de iniciar el tratamiento fue evitar la influencia en los resultados de la necesidad de transfusiones precoces en las que la posible influencia de factores relacionados con la patología son más evidentes por las características de estos prematuros. La mayor eficacia del tratamiento con rHEPO a partir de la segunda semana de vida ha sido ya documentada<sup>(23,24)</sup>.

La necesidad de transfusiones y el número de las mismas durante las dos primeras semanas de vida viene determinada en nuestro estudio, fundamentalmente, por la edad gestacional sola o combinada con otros factores, sobre todo inferior a 30 semanas, dato ya referido en estudios previos<sup>(23,25)</sup>. El peso al nacimiento también fue un factor predictivo de transfusión en este período para niños con peso inferior a 1.200 g<sup>(11,23)</sup>, encontrando en nuestro trabajo mayor eficacia para la prevención de transfusiones el tratamiento con rHEPO de los niños con peso superior a este peso<sup>(26)</sup>.

Al examinar la relación entre patología presentada en ambos períodos y el número de transfusiones encontramos una relación directa entre los procesos patológicos considerados y

la necesidad de transfusión de hematíes. Como factores patológicos encontramos SDR, duración de ventilación mecánica y sepsis<sup>(21)</sup>. El DAP y la anoxia, predictores de transfusión en otros estudios<sup>(23)</sup>, no revelaron significación en nuestro trabajo. Los factores de riesgo predictores de transfusiones en el segundo período fueron DBP, ya mencionado en otro estudio<sup>(2)</sup> y la sepsis, siendo la sepsis la que mostró mayor influencia<sup>(21)</sup>. La presencia de patología influyó en el número de transfusiones en los dos períodos, si bien en el segundo o tardío, el grupo de prematuros que permanecieron estables al que se administró rHEPO recibió menos transfusiones que los prematuros estables sin rHEPO.

Destacamos la disminución de necesidades de transfusión en el grupo de lactantes con evolución favorable, en los cuales nuestros resultados muestran, cómo el número de transfusiones por niño disminuyó de  $1,3 \pm 0,57$  en los casos sin rHEPO a  $0,18 \pm 0,4$  en los que fueron tratados. Numerosos trabajos consultados observan una mayor eficacia de la rHEPO en recién nacidos estables<sup>(12,19,24,25)</sup>, bien cuando se administra de manera precoz o profiláctica<sup>(12,19)</sup> o bien cuando su administración es tardía<sup>(14,25)</sup>.

## Bibliografía

- Halperin DS. Use of recombinant erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity. *Am J Pediatr Oncol* 1991; **13**:351-363.
- Phibbs RH. Potential for treatment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr* 1995; **7**:140-145.
- Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *N Engl J Med* 1994; **330**:227-228.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E y cols. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; **127**:291-297.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI y cols. Recombinant human erythropoietin in anemia of prematurity: results of a placebo controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; **118**:949-955.
- Stockman JA, Oski FA. Physiological anemia of infancy and the anemia of prematurity. *Clin Hematol* 1978; **7**:3-18.
- Strauss RG. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of neonatal anemia. *Transfusion* 1995; **35**:68-73.
- Oski FA. Neonatal hematology. The erythrocyte and his disorders. En: Hematology of infancy and childhood, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, p. 40.
- Williams JA, Crist WM. Erythropoietin not yet a standard treatment for anemia of prematurity. *Pediatrics* 1995; **95**:9-10.
- Meyer MP, Meyer JH, Commerford A y cols. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: results of a double-blind placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; **93**:918-923.
- Maler RF, Obladen M, Scigalla P y cols. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med* 1994; **330**:1173-1178.
- Shannon KM, Keith JF, Mentzer RA y cols. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:1-8.
- Emmerson AJ, Coles HJ, Stern CM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; **68**:291-296.
- Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S y cols. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; **69**:19-23.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI y cols. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992; **120**:586-592.
- Halperin DS, Felix M, Wacker P y cols. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:661-667.
- Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; **150**:767-772.
- Chen JY, Wu TS, Chanlai SP. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. *Am J Perinatol* 1995; **12**:314-318.
- Carnielli V, Montini G, da Riolo R y cols. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; **121**:98-102.
- Shannon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clin Perinatol* 1995; **3**:627-640.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E y cols. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; **35**:675-679.
- Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; **119**:781-788.
- Zuppa AA, Mazzotta M, Maragliano G y cols. Anemia of prematurity: risk factors influencing red cell transfusions. *Minerva Pediatr* 1995; **47**:13-18.
- Zachee P. Controversies in selection of epoetin dosages. Issues and answers. *Drugs* 1995; **49**:536-547.
- Brown MS, Berman ER, Luchey D. Prediction on need for transfusion during anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; **116**:773-778.
- Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *N Engl J Med* 1994; **330**:1227-1228.