

Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad

G. Javier Manchón, A. Natal Pujol, W. Coroleu Lletget, A. Zuasnabar Coto¹, J. Badía Barnusell², J. Juncá Piera³, J. Bel Comós, C. Sábado Alvarez, J. Prats Viñas

Resumen. *Objetivos:* Comprobar la eficacia de la administración de eritropoyetina humana recombinante (rH-EPO) en el tratamiento de la anemia de la prematuridad.

Material y métodos: Un total de 58 prematuros de edad gestacional inferior a 34 semanas no afectados de incompatibilidad Rh o ABO y pertenecientes a 3 hospitales fueron seguidos de acuerdo con unas recomendaciones transfusionales comunes. A los 28 días de edad, 28 (48,3%) presentaban una hemoglobina inferior a 10,5 g/dL y fueron aleatorizados para recibir tratamiento con rH-EPO o seguir la conducta habitual. El grupo tratado recibió 200 U/kg de rH-EPO por vía subcutánea, 3 días a la semana, durante 4 semanas y un suplemento de sulfato ferroso oral a dosis de 4 mg/kg/día. Ambos grupos recibieron 50 µg de ácido fólico y 5 U de vitamina E por vía oral y por día. Se efectuaron determinaciones de eritropoyetina y ferritina en el momento de la randomización y a los 60 días de edad. La hemoglobina, reticulocitos, leucocitos, polimorfonucleares y plaquetas se contaron una vez por semana, desde el inicio del tratamiento y hasta los 60 días de edad.

Resultados: En el momento de la randomización no existían diferencias significativas en el peso, edad de gestación, hemoglobina (9,42±0,73 vs 9,26±0,68 g/dL), reticulocitos (61,7±32,2 vs. 68,0±61,0 x 10⁹/L), ferritina, EPO, leucocitos ni plaquetas entre el grupo tratado y el no tratado. A los 60 días de edad el grupo tratado presentaba una hemoglobina significativamente más alta (10,5±1,73 vs. 9,1±1,0 g/dL, p<0,05) no existiendo diferencias significativas en el número de reticulocitos (176,4±91,1 vs. 112,6±85,0 x 10⁹/L), polimorfonucleares (2.351±868 vs. 2.075±856 x 10⁹/L), plaquetas (400±138 vs 316±164 x 10⁹/L) o ferritina (209±177 vs. 393±328 µg/mL). Un 13,3% de los niños no tratados recibió transfusiones entre los 30 y 60 días de edad frente a un 6,7% (p=0,31) del grupo tratado.

Discusión: De los 11 estudios controlados publicados en la literatura sobre la utilización clínica de la rH-EPO, en 6 la administración ha sido precoz y en 5 tardía. Nuestro estudio se engloba entre estos últimos y, como la mayoría de los publicados, demuestra la eficacia de la administración de rH-EPO para tratar la anemia tardía de los prematuros, valorada por un incremento de las cifras de hemoglobina y una tendencia a la disminución en el número de transfusiones, sin observarse efectos secundarios perjudiciales.

An Esp Pediatr 1997;46:587-592.

Palabras clave: Eritropoyetina; Anemia del prematuro.

Servicios de Pediatría y Hematología³ del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Unidad de Neonatología del Hospital de Granollers¹, Unidad de Neonatología del Consorci Hospitalari Parc Taulí de Sabadell².

Correspondencia: Dr. Germán Javier Manchón. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. C^o del Canyet s/n. 08916 Badalona.

Recibido: Abril 1996

Aceptado: Noviembre 1996

ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA OF PREMATURITY: RESULTS OF A MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL

Abstract. *Objectives:* The purpose of this study was to test the therapeutic effect of human recombinant erythropoietin (rH-EPO) on anemia of prematurity.

Material and methods: Fifty-eight preterm infants less than 34 weeks of gestational age from three different hospitals were studied. Transfusal policies were similar in all three centers. Infants with ABO or Rh incompatibility were excluded. At 28 days after birth, 28 infants (48.3%) had hemoglobin levels under 10.5 g/dL and were randomized to receive rH-EPO or standard care. Those infants ascribed to the treatment group received 200 U/kg of body weight of rH-EPO subcutaneously once a day, three days a week for 4 weeks together with oral supplements of ferrous sulfate at a dosage of 4 mg/kg/day. Both groups received daily doses of 50 µg of folic acid and 5U of vitamin E per os. Erythropoietin and ferritin were determined at randomization and at 60 days of age. Hemoglobin, reticulocytes, leucocytes, granulocytes and platelets were measured once a week, from the beginning of the treatment until 60 days of age.

Results: At randomization into treatments, there were no significant differences between the groups with respect to weight, gestational age, hemoglobin (9.42±0.73 vs 9.26±0.68 g/dL), reticulocytes (61.7±32.2 vs 68.0±61.0 x 10⁹/L), ferritin, EPO, leucocytes or platelets. At 60 days of age, the treatment group showed higher hemoglobin values (10.5±1.73 vs 9.1±1.0 g/dL, p<0.05). There were no significant differences between reticulocyte counts (176.4±91.1 vs 112.6±85.0 x 10⁹/L), granulocytes (2,351±868 vs 2,075±856 x 10⁹/L), platelets (400±138 vs 316±164 x 10⁹/L) or ferritin (209±177 vs 393±328 µg/mL). Of the infants in the nontreated group, 13.3% received blood transfusions between 30 and 60 days of age, while only 6.7% of the treatment group did (p = 0.31).

Discussion: We have been able to find 11 controlled studies in the medical literature which deal with the clinical usage of rH-EPO in newborns. Six use the hormone in an early phase and 5 in a posterior one. Our study should be included in the later and, as happens in most of them, demonstrates the efficacy of rH-EPO in the treatment of late anemia of the preterm newborn as shown by an increment in the hemoglobin levels and a trend towards the diminution in the use of blood transfusions. We have not observed substantial adverse effects.

Key words: Erythropoietin. Anemia of the premature newborn.

Introducción

Los recién nacidos pretérmino, especialmente los de edad gestacional inferior a 31 semanas, suelen presentar una anemia transitoria de características hiporregenerativas entre la cuarta y duodécima semanas de vida. Muchos niños toleran este cuadro sin dificultad aparente. Otros, sin embargo, presentan sig-

nos y síntomas sugestivos de hipoxia tisular (taquicardia, crisis de apnea, curva ponderal deficiente, ácido láctico plasmático elevado, etc.), que debe ser corregida mediante una transfusión sanguínea. El costo económico, y sobre todo, los riesgos que comporta la transfusión de derivados sanguíneos, cuestionan la validez de estas actuaciones⁽¹⁻⁴⁾.

La detección de unos niveles plasmáticos de eritropoyetina desproporcionadamente bajos respecto a los valores de hemoglobina, sugieren que la causa de la aparición y mantenimiento de la anemia de la prematuridad pueda deberse a una inadecuada producción de eritropoyetina por parte del recién nacido pretérmino⁽⁵⁻⁹⁾. La posibilidad de que la anemia de la prematuridad sea la consecuencia de una defectuosa respuesta de los progenitores eritroides a la eritropoyetina, ha sido excluida por estudios que han demostrado niveles elevados de precursores eritroides en cultivos expuestos a concentraciones relativamente bajas de eritropoyetina⁽¹⁰⁾. La anemia de la prematuridad que aparece entre las 6 y 8 semanas de vida debe ser diferenciada de la anemia precoz, presente especialmente en recién nacidos de muy bajo peso y/o gravemente enfermos durante las dos primeras semanas de vida. Esta anemia precoz puede ser debida a diversas causas, aunque el factor más importante lo constituye las repetidas extracciones de muestras sanguíneas, necesarias para el correcto control del paciente en este periodo crítico de su vida⁽¹¹⁾.

Tras la clonación del gen de la eritropoyetina en 1985⁽¹²⁾ y la subsiguiente disponibilidad de eritropoyetina humana recombinante (rHEPO), se pensó en su posible utilidad para el tratamiento de la anemia del prematuro. Estudios piloto realizados con pequeñas series de prematuros a los que se administraron dosis bajas de rHEPO, parecían indicar la eficacia de la misma en el tratamiento de la anemia de la prematuridad⁽¹³⁻¹⁵⁾, aunque estudios controlados posteriores no lograron confirmar totalmente estos datos^(16,17).

A raíz de los resultados obtenidos por nosotros en un estudio piloto⁽¹⁵⁾ de tratamiento de la anemia del prematuro con eritropoyetina, se diseñó un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos pretérmino de edad gestacional inferior a 34 semanas, no afectos de incompatibilidad Rh o ABO, ingresados durante 1 año (septiembre de 1993 a octubre de 1994) en las unidades neonatales de 3 hospitales (Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital de Granollers y Consorci Hospitalari Parc Taulí de Sabadell) y con una supervivencia superior a 28 días. Durante estas 4 semanas no podían recibir rHEPO, aunque se les administraron los suplementos habituales de hierro y vitaminas. La práctica de transfusiones sanguíneas durante este período no era un factor excluyente para el estudio, aunque se fijaron unos determinados criterios transfusionales:

I.- **Anemia precoz** (0-10 días). Niveles de Hb < 13 g/dL en recién nacidos con: enfermedad pulmonar severa precisando ven-

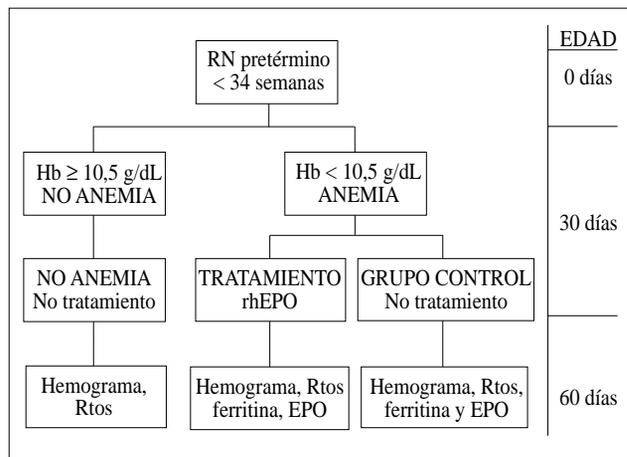


Figura 1. Esquema gráfico del diseño del protocolo mostrando la división en 3 ramas en función de los niveles de hemoglobina presentes el día +30 y la aleatorización efectuada en el grupo de prematuros con anemia (Hb < 10,5 g/dL).

tilación mecánica, cardiopatía sintomática o insuficiencia cardíaca y pérdida de un volumen sanguíneo total superior al 10%.

II.- **Anemia tardía.** Niveles de Hb < 8 g/dL en recién nacidos con sintomatología clínica: curva ponderal deficiente, taquicardia/taquipnea persistentes o apnea/bradicardia de causa no justificada.

El día +28 de vida se efectuaron determinaciones de hemoglobina (Hb) (mediante autoanalizadores hematológicos), reticulocitos (por conteo manual en microscopio óptico tras tinción con azul cresil brillante), eritropoyetina (EPO) (ELISA) y ferritina y en función de los valores obtenidos se distribuyeron en 3 grupos:

- Grupo A: Niños con Hb ≥ 10,5 g/dL. Se consideraron normales y quedaron excluidos del protocolo de tratamiento con eritropoyetina. Se les practicaron determinaciones de Hb y reticulocitos el día +60 de vida.

- Grupo B: Niños con Hb < 10,5 g/dL. Forman parte del estudio de tratamiento con rHEPO. Se les administró tratamiento con rHEPO (200 UI/kg) 3 veces por semana por vía subcutánea a lo largo de 4 semanas. Recibieron un suplemento de hierro por vía oral (3-5 mg/kg/día). A este grupo se le practicó semanalmente un hemograma con reticulocitos y al finalizar la cuarta semana se efectuó una extracción para determinar además niveles de eritropoyetina y ferritina séricas.

- Grupo C: Pacientes con valores de Hb < 10,5 g/dL a los 28 días de vida, que constituyen el grupo control. Recibieron los suplementos habituales de hierro y vitaminas y se les efectuaron controles de Hb y reticulocitos los días +45 y +60. Se practicaron determinaciones de eritropoyetina y ferritina séricas el día +60.

La inclusión de los pacientes en los grupos B o C se efectuó mediante aleatorización (sobre cerrado) en el momento de conocer los valores de Hb del día +28 de vida. En la figura 1 se esquematiza el diseño del protocolo descrito.

Tabla I Características iniciales de los tres grupos de pacientes incluidos en el estudio

Grupo	Número	Peso al nacer (gramos)	Edad gestación (semanas)	Peso día +30 (gramos)
No anemia	30	1.742 ± 470	31,7 ± 1,6	2.137 ± 552
Tratados rHEPO	15	1.491 ± 422	30,6 ± 2,0	1.793 ± 548
Control	13	1.703 ± 382	31,7 ± 1,7	2.137 ± 620
p		N.S.	N.S.	N.S.

Tabla III Valores de hemoglobina, reticulocitos, ferritina y eritropoyetina determinados al final del estudio (día +60), en los tres grupos de pacientes

Grupo	Hemoglobina g/dL	Reticulocitos x 10 ⁹ /L	Ferritina µg/mL	Eritropoyetina mU/mL
No anemia	10,04±1,21	82,92±51,65		
rHEPO	10,68±1,68	176,80±90,99*	209,87±177,43	31,19±40,79
Control	9,19±1,07*	112,69±85,00	363,78±319,35	15,42±12,18
p(*)	< 0,05	< 0,05	N.S.	N.S.

El tratamiento estadístico de los resultados se efectuó mediante el programa SPSS+. La comparación entre los datos se hizo utilizando la prueba de la T de Student para las variables cuantitativas y el test de X² (chi-cuadrado) para la comparación de porcentajes.

Resultados

De un total de 64 recién nacidos pretérmino se han incluido en el estudio 58 niños (6 fueron excluidos por transgresión de los criterios expuestos durante el primer mes de vida) con una edad gestacional media de 31,43 ± 1,75 semanas (entre 27 y 33 semanas) y un peso medio al nacimiento de 1.665 ± 444,01 gramos (entre 825 y 2.500 gramos). Al mes de edad, 28 (48%) presentaban una hemoglobina inferior a 10,5 g/dL, siendo aleatorizados para recibir tratamiento con rHEPO y suplementos de hierro y vitaminas o bien únicamente los suplementos de hierro y vitaminas. Como resultado de esta aleatorización, 15 niños fueron tratados con rHEPO según la pauta expuesta anteriormente (grupo B) y 13 entraron a formar parte del grupo control (grupo C). Durante el periodo de seguimiento (1 mes) previo a la aleatorización tuvieron que ser transfundidos un total de 21 pacientes (37,5%), en función de los criterios transfusionales expuestos previamente.

Las principales características (peso al nacer, edad gestacional y peso el día +28) de los 3 grupos de recién nacidos pretérmino (grupo A: no anemia, grupo B: Hb < 10,5 g/dL tratado con rHEPO, grupo C: Hb < 10,5 g/dL control) que entraron en el ensayo aleatorizado de tratamiento con rHEPO quedan expresadas

Tabla II Valores de hemoglobina, reticulocitos, ferritina y eritropoyetina determinados al inicio del estudio (día +28), en los tres grupos de pacientes

Grupo	Hemoglobina g/dL	Reticulocitos x 10 ⁹ /L	Ferritina µg/mL	Eritropoyetina mU/mL
No anemia	12,25 ± 1,47	57,14 ± 48,11	302,78 ± 363	10,45 ± 9,30
rHEPO	9,27 ± 0,73*	61,29 ± 31,46	385,17 ± 245	4,90 ± 4,40
Control	9,23 ± 0,62*	68,08 ± 60,99	341,85 ± 224	9,65 ± 6,09
p(*)	< 0,05	N.S.	N.S.	N.S.

en la **tabla I**, en la que se aprecia la homogeneidad de la muestra, tratándose por tanto de grupos perfectamente comparables entre sí.

Los resultados de los distintos parámetros analizados (Hb, reticulocitos, ferritina, eritropoyetina) el día +28, previamente al inicio del tratamiento con rHEPO, se muestran en la **tabla II**.

Existe una diferencia significativa entre los valores de Hb de los niños del grupo A (12,25 ± 1,47 g/dL) con respecto a los grupos B (9,27 ± 0,73 g/dL) y C (9,23 ± 0,62 g/dL), que forman parte del estudio aleatorizado de tratamiento con rHEPO, no existiendo diferencias en el resto de los parámetros estudiados (reticulocitos, ferritina, eritropoyetina). Entre los grupos B y C (grupo sometido a tratamiento con rHEPO y grupo control) no se ha encontrado ninguna diferencia.

Tras 4 semanas de tratamiento con rHEPO en la forma indicada anteriormente (día +60), los resultados de los parámetros analizados (hemoglobina, reticulocitos, ferritina, eritropoyetina) se expresan en la **tabla III**.

De estos datos se deduce que existe una corrección de la anemia en el grupo de pacientes tratados con rHEPO (Hb 10,68 ± 1,68 g/dL), alcanzando los valores de Hb del grupo de niños que no expresaban anemia el día +28 (10,04 ± 1,21 g/dL), cosa que no se observa en el grupo de pacientes del grupo control, que mantienen unas cifras de Hb similares a las que tenían el día +28 (9,19 ± 1,07 g/dL) (p < 0,05). Este aumento en las cifras de Hb se acompaña de una significativa elevación de la cifra de reticulocitos (p < 0,05) y de un moderado descenso de los valores de ferritina e incremento igualmente moderado de las cifras de eritropoyetina sérica, que no alcanza valores significativos.

Se expone a continuación la evolución de los datos analíticos y de los parámetros clínicos del grupo de pacientes anémicos tratados con rHEPO (grupo B) y del grupo control (grupo C), formado por recién nacidos pretérmino con anemia y no tratados. Todos estos datos corresponden a valores obtenidos el día +28 y el día +60.

Los resultados obtenidos en el grupo de 15 pacientes anémicos tratados con rHEPO a lo largo de 4 semanas se han plasmado en la **tabla IV**.

Se observa un incremento significativo de las cifras medias de hemoglobina (p = 0,01) y de reticulocitos (p < 0,001), como consecuencia de la acción de la eritropoyetina adminis-

Tabla IV Evolución de los parámetros hematológicos (hemoglobina, reticulocitos, ferritina y eritropoyetina) en el grupo de pacientes tratado con rHEPO

Grupo B (tratado rHEPO)	Hemoglobina g/dL	Reticulocitos $\times 10^9/L$	Ferritina $\mu g/mL$	Eritropoyetina mU/mL
Día +30	9,27 \pm 0,73	61,29 \pm 31,46	451,71 \pm 284,56	5,51 \pm 4,74
Día +60	10,68 \pm 1,68	178,86 \pm 94,06	229,43 \pm 182,10	31,19 \pm 40,79
p	0,01	< 0,001	N.S.	0,08

trada, que se acompaña de un moderado descenso de los valores séricos de ferritina por el incremento de la actividad eritropoyética, así como de una moderada elevación de los valores de eritropoyetina sérica, que se halla en el límite de la significación estadística ($p = 0,08$). Esta elevación de los valores de eritropoyetina ha de considerarse secundaria a la eritropoyetina exógena, administrada terapéuticamente a este grupo de pacientes, y no como un incremento de la producción de eritropoyetina endógena.

Los resultados obtenidos en el grupo de 13 pacientes anémicos no tratados con eritropoyetina y que ha servido como grupo control se exponen en la **tabla V**.

En este grupo de pacientes no se observa ningún cambio en los parámetros hematológicos obtenidos a lo largo del período de observación (entre los días +28 y +60), lo que contrasta con los datos obtenidos en el grupo anterior sometido a tratamiento con rHEPO.

La evolución de los valores de Hb, en los 3 grupos estudiados, a lo largo del periodo de observación se expresa gráficamente en la **figura 2**.

Respecto a la evolución clínica de estos 3 grupos de recién nacidos pretérmino no se han apreciado diferencias significativas en el incremento de peso a lo largo de los 30 días de duración del estudio, aunque si se han constatado unas necesidades transfusionales aumentadas en el grupo de pacientes control (ver **tabla VI**), aunque sin alcanzar significación estadística.

Analizando los valores individuales de los niños encuadrados en los tres grupos estudiados observamos las siguientes características:

- El 51,9% de los niños que no presentaban anemia el día +28 (Grupo A), excluidos del estudio terapéutico, desarrollan una anemia discreta a lo largo del segundo mes de vida, con hemoglobinas inferiores a los 10 g/dL (entre 7,5 y 9,7 g/dL). Este 52% de niños presentaban un peso al nacimiento ($1.647,69 \pm 457,49$ g vs. $1.833,21 \pm 497,63$ g) y una edad gestacional ($31,23 \pm 1,92$ s. vs. $32,14 \pm 1,23$ s.) inferior al grupo que no desarrolla anemia, aunque no alcanza significación estadística.

- El 67% de los niños anémicos incluidos en el grupo de tratamiento con rHEPO (Grupo B) muestran una corrección de la anemia el día +60, con hemoglobinas superiores a los 10 g/dL. Los 5 pacientes (33%) que no corrigieron la anemia tenían un

Tabla V Evolución de los parámetros hematológicos (hemoglobina, reticulocitos, ferritina y eritropoyetina) en el grupo de pacientes control (no tratado con rHEPO)

Grupo C (control)	Hemoglobina g/dL	Reticulocitos $\times 10^9/L$	Ferritina $\mu g/mL$	Eritropoyetina mU/mL
Día +30	9,23 \pm 0,62	60,08 \pm 60,99	381,89 \pm 254,12	9,65 \pm 6,09
Día +60	9,19 \pm 1,07	112,69 \pm 85,00	363,78 \pm 319,35	15,42 \pm 12,18
p	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

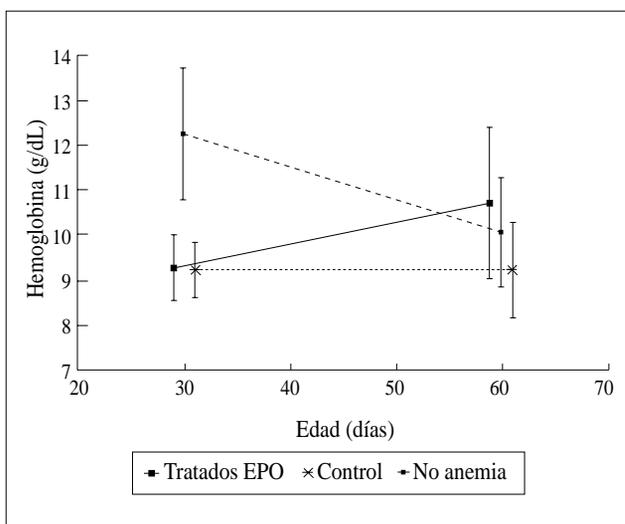


Figura 2. Representación gráfica de la evolución de los valores de hemoglobina en los 3 grupos de pacientes (No anemia, Control, Tratados rHEPO), entre los días +30 y +60, en el que se aprecia un ascenso significativo de los niveles de Hb en el grupo tratado con rHEPO con respecto al grupo control ($p < 0,05$) y su equiparación con los valores de Hb del grupo no anémico el día +30.

peso al nacimiento inferior al resto (1.207 ± 258 g vs. $1.633 \pm 424,1$ g) ($p = 0,03$) y una menor edad gestacional ($28,8 \pm 1,48$ s vs. $31,5 \pm 1,71$ s) ($p = 0,01$).

- El 77% de los niños anémicos, incluidos en el grupo control (Grupo C), no tratados con rHEPO persiste con hemoglobinas inferiores a los 10 g/dL el día +60 y el 100% con hemoglobinas iguales o inferiores a 10,5 g/dL, cifra utilizada para el corte y la inclusión en el estudio en el día +28.

Discusión

Existen diversos estudios publicados sobre el papel de la rHEPO en el tratamiento de la anemia de la prematuridad con resultados, en general, esperanzadores aunque la mayoría de ellos son difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las diferencias metodológicas utilizadas. En general, estos estudios pueden dividirse en dos grandes grupos, los que inician un tratamiento con rHEPO de forma precoz e intentan averiguar su eficacia en la prevención

Tabla VI Evolución de la curva ponderal y necesidades transfusionales en los tres grupos de pacientes incluidos en el estudio

Grupo	Incremento de peso (g)	Transfusiones (n°, %)
No anemia	1.080,60 ± 356,44	3 (10,7)
Tratado rHEPO	922,86 ± 311,51	2 (13,3)
Control	1.172,50 ± 507,42	3 (23,1)

de la anemia y en la reducción del número de transfusiones administradas⁽¹⁸⁻²³⁾ y los que utilizan la rHEPO de forma tardía, tras la aparición de la anemia y que intentan establecer su eficacia en la corrección de la misma^(16,24-26). Nuestro trabajo, por motivos metodológicos derivados de un estudio paralelo efectuado sobre la misma población durante las primeras 4 semanas de vida⁽²⁷⁾, se englobaría dentro del grupo de estudios que utilizan la rHEPO tardíamente, como tratamiento de la anemia ya establecida.

Como ya había sido establecido previamente, un grupo significativo de recién nacidos pretérmino de edad gestacional inferior a 34 semanas desarrolló una anemia hiporregenerativa, con cifras bajas de EPO sérica, en el curso de las primeras semanas de vida. De éstos, 28 entraron a formar parte del estudio aleatorizado, recibiendo rHEPO 15 de ellos, mientras los otros 13 constituyeron el grupo control. El 66% de los pacientes tratados con eritropoyetina según las pautas establecidas en el estudio corrigió la anemia tras las 4 semanas de tratamiento. Esta corrección se tradujo en una elevación de los valores de Hb que alcanzó, en promedio, los valores de Hb presentes en el grupo de prematuros que no desarrolló anemia durante el primer mes de vida. La elevación de las cifras de Hb se acompañó de un incremento significativo de la cifra de reticulocitos, con un moderado descenso de los niveles de ferritina sérica y discreta elevación de los valores de EPO sérica. Estos datos reflejan un incremento de la eritropoyesis que debe ser explicada por la acción de la eritropoyetina exógena administrada. Esta respuesta a la rHEPO, tal como ha sido descrito en otros ensayos ya mencionados, no afecta al 100% de los pacientes tratados, habiéndose observado que un 33% no incrementó las cifras de Hb a pesar de haber recibido el mismo tratamiento. Este grupo de pacientes que no responde al tratamiento, al menos en nuestra serie, parece corresponder a un grupo homogéneo de niños que presentó un peso al nacer y una edad gestacional significativamente más bajos que el grupo de prematuros que respondieron favorablemente al tratamiento con rHEPO. Por otra parte, confirmando el efecto beneficioso de la rHEPO sobre la anemia de la prematuridad, ninguno de los niños incluidos en el grupo control fue capaz de corregir la anemia durante el periodo de duración del estudio.

En relación a las necesidades transfusionales, uno de los motivos alegados para el empleo de la rHEPO en los recién nacidos pretérmino, hemos observado un moderado descenso de las

necesidades transfusionales en el grupo tratado con rHEPO con respecto al grupo control, siendo muy similares a las observadas en el grupo de niños considerados no anémicos al mes de vida. Este descenso de las necesidades transfusionales no alcanza valores significativos en nuestra serie, quizás por lo reducido de la muestra o por los criterios transfusionales restrictivos utilizados durante el estudio. La reducción de las necesidades transfusionales expuestas por otros autores^(18,19,21,23,24) y que difieren de lo observado por nosotros, podría explicarse por las diferencias en el momento de administrar la rHEPO, precoz o tardíamente, entre ambos estudios.

Otro dato a resaltar, ya señalado por otros autores^(23,28), es que no existe una relación directa entre la corrección de la anemia y el incremento de peso, antes al contrario, se ha visto que los grupos de prematuros tratados con rHEPO presentan una curva ponderal ligeramente peor que la de aquellos recién nacidos pretérmino no sometidos a dicho tratamiento, hecho que se ha atribuido a un aumento de las necesidades proteicas y calóricas secundario al incremento de la eritropoyesis propiciado por la rHEPO.

Al igual que ocurre con la mayoría de los trabajos publicados, la tolerancia a la eritropoyetina exógena y a la administración de suplementos de hierro por vía oral ha sido buena, sin que hayamos observado ningún efecto secundario directamente atribuible a su administración. Asimismo, tampoco hemos observado variaciones significativas en la cifra de leucocitos, polimorfonucleares y plaquetas, hecho que había sido señalado en los primeros trabajos publicados sobre administración de rHEPO en la insuficiencia renal crónica⁽²⁹⁾.

Como conclusión, creemos que la administración de eritropoyetina es capaz de corregir la anemia de la prematuridad en un porcentaje significativo de pacientes y por ello reducir las necesidades transfusionales en estos niños de forma segura y eficaz, aunque pensamos que ésta no debería ser la única estrategia para la prevención y tratamiento de la anemia de la prematuridad, sino que debería formar parte de una serie de medidas y estrategias entre las que destacaríamos las maniobras obstétricas dirigidas a aumentar la volemia de los recién nacidos utilizando la sangre placentaria⁽³⁰⁾, la optimización de las indicaciones transfusionales, la optimización y reducción de las pérdidas hemáticas secundarias a pruebas diagnósticas y la posibilidad de utilizar autotransfusiones procedentes de sangre de cordón, tal como ha sido publicado recientemente con resultados esperanzadores⁽³¹⁾.

Bibliografía

- 1 Stockman III JA. Anemia of prematurity. *Pediatr Clin North Am.* 1986; **33**:111-128.
- 2 Shannon KM. Anemia of prematurity: progress and prospects. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990; **12**:14-20.
- 3 Keyes WG, Kimzey P, Spivak JL et al. Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs and erythropoietin level. *Pediatrics* 1989; **84**:412-417.
- 4 Lachance C, Chessex P, Fouron JC et al. Myocardial, erythropoietic

- and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994; **125**:278-282.
- 5 Buchanan GR, Schwartz AD. Impaired erythropoietin response in anemic premature infants. *Blood* 1974; **44**:347-352.
 - 6 Dallman PR. Erythropoietin and the anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; **105**:756-757.
 - 7 Yamashita H, Kukita J, Ohga S et al. Serum erythropoietin levels in term and preterm infants during the first year of life. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**:213-218.
 - 8 Ohls RK, Li Y, Trautman MS, Christensen RD. Erythropoietin production by macrophages from preterm infants: implications regarding the cause of the anemia of prematurity. *Pediatr Res* 1994; **35**:169-170.
 - 9 Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *N Eng J Med* 1994; **330**:227-228.
 - 10 Shannon KM, Naylor GS, Torkildson JC et al. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Eng J Med* 1987; **317**:728-733.
 - 11 Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:399-404.
 - 12 Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; **313**:806-810.
 - 13 Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; **150**:767-772.
 - 14 Halpérin DS, Félix M, Wacker P et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:661-667.
 - 15 Javier G, Coroleu W, Juncá J y cols. Tratamiento de la anemia del prematuro con eritropoyetina: resultados de un estudio piloto. *Sangre* 1993; **38**(4):78.
 - 16 Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; **118**:949-955.
 - 17 Obladen M, Maier R, Segerer H et al. Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemias of prematurity: European Randomized Multicenter Trial. *Contrib Nephrol* 1991; **88**:314-326.
 - 18 Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E et al. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; **34**:675-679.
 - 19 Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995; **126**:421-426.
 - 20 Messer J, Haddad J, Donato L et al. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993; **92**:519-523.
 - 21 Carnielli V, Montini G, Da Riolo R et al. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; **121**:98-102.
 - 22 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.
 - 23 Maier RF, Obladen M, Scigalla P et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 1994; **330**:1173-1178.
 - 24 Meyer MP, Meyer JH, Commerford A et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; **93**:918-923.
 - 25 Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S et al. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; **69**:19-23.
 - 26 Ohls RK, Christensen RD. recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; **119**:781-788.
 - 27 Sábado C, Javier G, Juncá J et al. Erythropoietin, GM-CSF and Interleukin 3 in the pathogenesis of anemia of prematurity. *Pediatr Res* 1995; **38**:178.
 - 28 Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992; **120**:586-592.
 - 29 Dessypris EN, Graber SE, Krantz SB, Stone WJ. Effects of recombinant erythropoietin on the concentration and cycling status of human marrow hematopoietic progenitor cells in vivo. *Blood* 1988; **72**:2060-2062.
 - 30 Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM et al. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *BMJ* 1993; **306**:172-175.
 - 31 Ballin A, Arbel E, Kenet G et al. Autologous umbilical cord blood transfusion. *Arch Dis Child* 1995; **73**:F181-F183.