

# Utilidad de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de la prematuridad. Influencia del peso de nacimiento

X. Carbonell Estrany, J. Figueras Aloy, J.M<sup>a</sup> Pérez Fernández, A. Fernández López, G. González Luis, M.D. Salvía Roiges

**Resumen.** *Objetivo:* Analizar la utilidad terapéutica de EPO + hierro (disminución de las transfusiones tardías y mantenimiento del hematocrito  $\geq 32\%$ ) en prematuros  $\leq 32$  semanas.

*Métodos:* Entre marzo 1996 y octubre 1998, los prematuros de una sección se consideraron controles y los de otra fueron tratados con EPO (250 U/kg, subcutánea, 3 veces/semana) desde los 7 días hasta las 37 semanas de edad postconcepcional, añadiéndose Fe oral a la semana de iniciar la EPO (5 mg/kg que se incrementaba si ferritina  $< 100$  ng/mL). Simultáneamente, en ambas secciones se estableció un protocolo estricto de criterios transfusionales. La muestra se estratificó en  $< 1.000$  g, 1.000-1.249 g y  $\geq 1.250$  g.

*Resultados:* Las flebotomías de las dos primeras semanas fueron mayores en el grupo control y pueden justificar su incremento de transfusiones durante los primeros 10 días. Las transfusiones tardías disminuyeron en el grupo tratado con EPO ( $p < 0,0003$ ), sobre todo tras la 3ª semana y cuando el peso estaba entre 1.000-1.249 g. También disminuyeron los hematocritos  $< 32\%$  ( $p < 0,001$ ). Los prematuros que requirieron transfusiones a pesar del tratamiento con EPO eran niños más pequeños e inmaduros, más graves y más flebotomizados. El ascenso de reticulocitos fue similar en ambos grupos de niños tratados, alcanzándose el máximo a las 4 semanas con valores de 30 por mil. Los valores de ferritina y EPO se mantuvieron siempre más altos en los prematuros que requirieron transfusiones tardías.

*Conclusiones:* El tratamiento con EPO + hierro disminuye el número de transfusiones a expensas de las más tardías en un porcentaje del 40% respecto al grupo control. La eficacia es superior con un peso entre 1.000-1.249 g.

*An Esp Pediatr 1999;51:281-286.*

**Palabras clave:** Prematuro. Anemia del prematuro. Eritropoyetina. Ferroterapia.

## USEFULNESS OF ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA OF PREMATURITY. ROLE OF BIRTH WEIGHT.

**Abstract.** *Objective:* Our objective was to analyze the utility of treatment with erythropoietin (EPO) plus iron in decreasing the need of

late transfusions and reaching hematocrits  $\geq 32\%$  in preterm infants of  $\leq 32$  weeks of gestation.

*Patients and methods:* Between March 1996 and October 1998, preterm infants of one unit were considered as the control group, while another group in another unit in the same hospital were treated with EPO (250 U/Kg, 3 times a week, subcutaneously) from day 7 of life until 37 weeks 37 post-conception. Oral iron was added to treatment one week later (5 mg/Kg, and increased in order to keep ferritin levels  $> 100$  ng/ml). More strict transfusion criteria were established. Weights were stratified in  $< 1,000$  g, 1,000-1,249 g and  $\geq 1,250$  g.

*Results:* Blood losses during the first 2 weeks were higher in the control group and that was probably the reason for the increased number of transfusions during the first 10 days of life. Late transfusions decreased in the EPO treated group ( $p < 0.0003$ ). This was significant after the 3rd week and in the 1,000-1,249 g weight group. The EPO-treated group showed lower hematocrit  $\leq 32\%$  ( $p < 0.001$ ). When EPO-treated infants were separately analyzed it was clear that late transfusions were more frequent in infants that were smaller, more immature and sicker and with higher blood losses. The reticulocyte count increase was similar in both groups of late transfused vs. Not transfused EPO-treated infants, being higher at 4 weeks after EPO was started (30%). EPO and ferritin values were always higher in late transfused EPO-treated infants than in non-transfused infants.

*Conclusions:* The EPO plus iron treated group of preterm infants had a 40% decrease in the need for late transfusions in comparison with the control group. The best results were obtained in the 1000-1249 g group of preterm infants.

**Key words:** Premature infant. Anemia of prematurity. Erythropoietin. Iron therapy.

Servicio de Neonatología. Hospital Clínic-Maternitat. Institut Clínic de Ginecología, Obstetrícia i Neonatología. Unitat Integrada de Pediatria. Corporación Sanitaria Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS\*

\*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

*Correspondencia:* Dr. Xavier Carbonell. Hospital Maternitat. C/ Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona.

*Este trabajo ha sido realizado tras su aprobación por el Comité Ético de la Subdivisión de Pediatria. Hospital Clínic. Barcelona.*

*Recibido:* Enero 1999

*Aceptado:* Julio 1999

La anemia en el prematuro es una situación clínica frecuente. Su momento de aparición proporcionará, en general, una clara orientación de su etiología. Si se observa en las dos primeras semanas, muy probablemente va a estar relacionada con las extracciones sanguíneas<sup>(1)</sup>, más frecuentes cuanto más inmaduro y grave sea su patología<sup>(2)</sup>. No es excepcional, en los primeros días de vida en los niños de muy bajo peso, la práctica de flebotomías diarias cercanas al 10% de su volemia<sup>(3)</sup> o cantidades al fin de la primera semana que oscilan entre los 24-67 mL/kg<sup>(4)</sup>. Esta anemia propiamente hemorrágica puede solaparse con la que aparece a partir de la segunda semana, que es básicamente hiporregenerativa y que suele alcanzar su máxima intensidad en el transcurso del segundo mes. Esta anemia es conocida como "anemia del prematuro", y es influenciada por fac-

tores como la menor longevidad en la vida de los glóbulos rojos y el rápido crecimiento del pretérmino, si bien es debida especialmente a los bajos valores de eritropoyetina (EPO), incluso en situación de hipoxemia<sup>(5)</sup>. Se caracteriza por ser normocítica, normocrómica, con cifras bajas de reticulocitos y correcta utilización del hierro. Su intensidad y precocidad aumenta al disminuir la edad de gestación<sup>(5)</sup>. Si la anemia es posterior a las 8 semanas, presumiblemente sea ferropénica y puede verse influenciada por el tratamiento con EPO, al provocarse un mayor consumo de hierro.

La anemia del prematuro suele ser bien tolerada, pero cuando aparecen signos sugestivos de hipoxia tisular (taquicardia, crisis de apnea, déficit ponderal, acidosis metabólica, etc.), debe ser corregida mediante una transfusión sanguínea. Éstas comportan múltiples riesgos y por ello se preconizan nuevas metodologías, para paliar en lo posible la anemia de la prematuridad<sup>(6)</sup>. Cabe destacar: la ligera transfusión placentofetal que se obtiene pinzando el cordón umbilical a los 30 segundos, manteniendo entretanto el neonato a un nivel inferior al placentario; la reducción del volumen y frecuencia de las extracciones sanguíneas; la planificación de las analíticas y utilización de micrométodos; la reducción en lo posible de las transfusiones aplicando unos criterios más estrictos en su indicación<sup>(7)</sup> y en caso de tener que practicarla estudiar la posibilidad de utilizar auto-transfusiones de sangre del propio cordón (recoger la mayor cantidad posible -hasta 75 mL- en los partos prematuros por debajo de 30 semanas, fraccionarla y conservarla)<sup>(8,9)</sup> o transfusiones de donante único (usar 3-4 bolsas fraccionadas del mismo donante, alargando la fecha límite de la sangre no utilizada a 35-42 días)<sup>(10)</sup>; la administración de EPO + hierro.

La terapéutica con EPO + hierro ha coincidido con la aplicación de criterios transfusionales más estrictos, lo que dificulta en los estudios publicados el conocimiento del peso de las variables citadas en la disminución global del número de transfusiones en el prematuro<sup>(11)</sup>. El objetivo de nuestro trabajo es analizar la utilidad terapéutica de la EPO + hierro, evaluada en función de la disminución del número de transfusiones tardías y el mantenimiento de un hematócrito  $\geq 32\%$ , en un grupo de prematuros tratados en comparación con otro de no tratados, y ambos estratificados según su peso de nacimiento. Además se estudian las posibles causas del fracaso terapéutico en los niños tratados con EPO.

## Pacientes y métodos

Entre marzo de 1996 y octubre de 1998 se seleccionaron los prematuros de edad gestacional inferior o igual a 32 semanas procedentes de dos secciones neonatales separadas geográficamente, pero pertenecientes a un mismo servicio. Los casos de una sección se consideraron controles y los de la otra sección fueron tratados con EPO (250 U/kg, subcutánea, 3 veces/semana) hasta las 37 semanas de edad postconcepcional. El tratamiento se iniciaba al final de la primera semana ( $8 \pm 3$  días de vida), añadiéndose Fe oral (sulfato ferroso) a los 7 días tras el inicio de la EPO si la tolerancia era correcta. La dosis inicial de Fe

era 5 mg/kg, incrementándose si las cifras de ferritina descendían de 100 ng/ml. Se excluyeron los prematuros con procesos hemolíticos, los sometidos a exanguinotransfusión, los que padecían cardiopatías cianógenas o malformaciones, y si el tratamiento no alcanzaba las 37 semanas de edad postconcepcional o los padres negaban el consentimiento.

Simultáneamente, en ambas secciones se estableció un protocolo más estricto de criterios transfusionales<sup>(12)</sup>. Las indicaciones se situaron en prematuros con: hematócrito  $< 20\%$  si eran asintomáticos y con un recuento de reticulocitos  $< 100.000/\mu\text{L}$ ; hematócrito  $< 30\%$  si  $\text{FiO}_2 < 35\%$ , CPAP o VPPI con MAP  $< 6$  cm agua, aumento ponderal  $< 10$  g/día durante 4 días, apneas con bradicardia a pesar del tratamiento con xantinas, taquicardia o taquipnea o cirugía; hematócrito  $< 35\%$  si  $\text{FiO}_2 > 35\%$ , CPAP o VPPI con MAP  $> 6$  cm de agua. Estos criterios transfusionales se transgredieron en un 12% de las transfusiones, repartidos de manera similar en ambos grupos de estudio, lo que demuestra la dificultad del cumplimiento de un protocolo transfusional en una unidad neonatal<sup>(1)</sup>.

En todos los prematuros se determinó hematócrito, hemoglobina y reticulocitos al primer día de vida, antes del tratamiento con EPO y después cada 15 días. A los niños tratados con EPO se les determinaba simultáneamente la ferritina y eritropoyetina sanguínea. En todos los casos se controló el volumen de sangre extraída (flebotomías) y el número de transfusiones administradas.

Los datos se expresan con la media y desviación estándar en las variables normales y como mediana y espacio intercuartil en las no normales. El estudio estadístico se efectuó con el test de  $\chi^2$  o exacto de Fisher en las variables cualitativas y utilizando el test T de Student y la U de Mann-Whitney o Wilcoxon para datos apareados en las cuantitativas dependiendo de su distribución. Para dilucidar la utilidad de la EPO según el peso de nacimiento, la muestra se estratificó en tres subgrupos: menores de 1.000 g, entre 1.000 y 1.249 g y mayores de 1.249 g. Se utilizó la estimación de Kaplan-Meier para expresar el porcentaje de niños sin transfusiones en ambos grupos y su posible diferencia significativa se determinó por el test de log-rank. El nivel de significación para todas las pruebas se situó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

La tabla I resume las características de ambos grupos, que no muestran diferencias significativas, exceptuando las flebotomías de las dos primeras semanas, que son mayores en el grupo control y pueden justificar el incremento en el mismo del porcentaje de transfusiones efectuadas durante los primeros 10 días de vida.

La tabla II muestra las necesidades de transfusiones tardías, es decir después del 10 día, en ambos grupos de pacientes. Se evidencia la disminución de transfusiones en el grupo tratado con EPO, siendo estadísticamente significativa a partir de la 4ª semana y cuando el peso de nacimiento se sitúa entre 1.000 y 1.249 g. La evolución del hematócrito arroja diferencias signifi-

Tabla I Características de los grupos estudiados

	Control (n=48)	EPO (n=61)	p
Peso (kg) (+)	1,3 ± 353	1,3 ± 389	NS
Edad gestacional (sem)	31 (28-32)	31 (29-31)	NS
Días VPPI	1 (0-3)	1 (0-4)	NS
Días oxígeno	2 (0-7)	3 (0-6)	NS
Días estancia UCI	15 (7-22)	12 (6-23)	NS
Flebotomía (mL/kg/sem):			
- 1ª semana	16 (10-21)	10 (8-13)	0,000
- 2ª semana	10 (3-14)	5 (3-9)	0,03
- 3ª semana	3 (1-11)	3 (1-6)	NS
- 4ª semana	1 (1-4)	2 (1-4)	NS
Transfusiones en primeros 10 días (*)	20 (41%)	11 (16%)	0,04

Mediana (EIQ); U de Mann-Whitney  
(+) Media ± DS; t Student  
(\*) Número (%) - Chi<sup>2</sup>

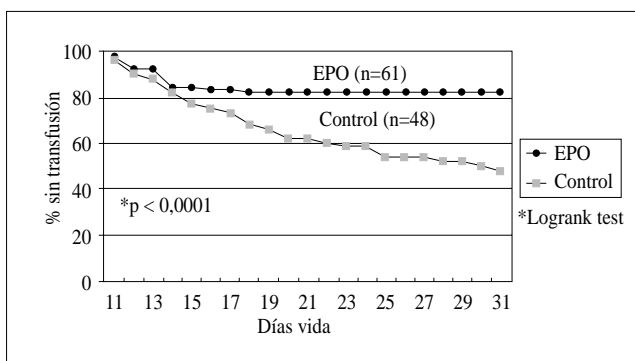


Figura 1. Porcentaje de prematuros no transfundidos en el primer mes de vida (curva de Kaplan-Meier).

ficativas a los 15 y 30 días de tratamiento. La figura 1 muestra la curva de Kaplan-Meier relativa al porcentaje de niños no transfundidos, evidenciándose una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) de la necesidad de transfusión en el grupo tratado con EPO. Analizando los criterios considerados como "éxito del tratamiento con EPO" se observa una reducción estadísticamente significativa del número total de transfusiones tardías ( $p < 0,0003$ ) y de las cifras de hematócrito inferior a 32% ( $p < 0,001$ ).

Al analizar aisladamente los 61 prematuros tratados con EPO, se transfundieron tardíamente 12 niños (20%). La tabla III muestra las características de los que recibieron sangre, comparándolos con los no transfundidos. En ella se demuestra que el grupo que recibió sangre eran niños notablemente más pequeños e inmaduros, más graves (mayor necesidad de oxigenoterapia, ventiloterapia y estancias en UCI) y más flebotomizados a lo largo de todas y cada una de las cuatro primeras semanas de vida, con un menor hematócrito antes de iniciar el tratamiento con EPO. La evaluación de los parámetros hematoló-

Tabla II Necesidades transfusionales tardías (>10 días) y evolución del hematócrito

	Control (n=48)	EPO (n=61)	p
Numero transfusiones según edad:			
- 2ª semana	12 (25%)	13 (21%)	NS
- 3ª semana	11 (22%)	8 (13%)	NS
- 4ª semana	11 (22%)	4 (6%)	0,01
- 5ª o más semanas	16 (33%)	1 (2%)	0,000
Pacientes transfundidos según numero transfusiones:			
- 0	23 (48%)	49 (80%)	0,000
- 1	7 (14%)	6 (10%)	NS
- 2	8 (17%)	3 (5%)	0,04
- 3 o más	10 (21%)	3 (5%)	0,02
- total	25 (52%)	12 (19%)	0,0003
Pacientes transfundidos según peso:			
- < 1.000 g	9/9 (100%)	6/8 (75%)	NS
- 1.000-1.249 g	11/16 (69%)	1/15 (6,7%)	0,001
- ≥ 1.250 g	5/23 (22%)	5/38 (13,1%)	NS
Hematócrito (%) (+)			
- 7 días de vida (1)	41 ± 6	43 ± 7	NS
- 22 días de vida (2)	36 ± 6	39 ± 5	0,01
- 37 días de vida (3)	32 ± 5	37 ± 5	0,000
Pacientes con algún hematócrito < 32%	35/48 (69%)	23/61 (38%)	0,001

Número (%); Chi<sup>2</sup> o Fisher; (+) Media ± DS; t de Student  
(1) Pretratamiento. (2) 15 días de tratamiento en grupo EPO.  
(3) 30 días tratamiento en grupo EPO.

gicos también pone de manifiesto diferencias en la evolución del hematócrito (Fig. 2), que no se equiparan hasta las 4 semanas de tratamiento. El ascenso de los reticulocitos es similar en ambos grupos de niños tratados, alcanzándose el máximo a las 4 semanas con valores de 30 por mil (20-47). Los valores de ferritina y EPO se mantienen siempre más altos en los niños que requieren transfusiones tardías, pero sólo la ferritina muestra diferencias significativas.

## Discusión

Los bajos niveles de EPO hallados en los prematuros se explican, tanto por la persistencia de la producción hepática de la hormona, cuya respuesta a la disminución del transporte de oxígeno es menor, como por el mayor aclaramiento plasmático en esta época de la vida<sup>(13)</sup>. El inmaduro tiene niveles adecuados de progenitores eritroides (BFU-E, BPA)<sup>(14)</sup> que responden adecuadamente al estímulo que representa la administración de EPO, con un incremento dosis-dependiente en la síntesis de hemoglobina fetal<sup>(15)</sup>, de los reticulocitos y descenso de la ferritina. Una disponibilidad baja de hierro puede disminuir notablemente el efecto de la EPO<sup>(16)</sup>. Este efecto, además, deja de ser proporcionado a la dosis si se administra a niños de muy bajo peso o a dosis muy altas, con lo que no es necesario sobrepasar

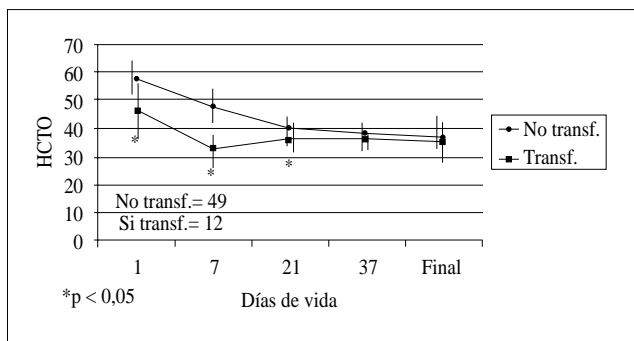


Figura 2. Evolución del hematocrito tras el tratamiento con EPO.

ciertos límites<sup>(17)</sup>. Recientemente se ha descrito la progresiva disminución de los niveles plasmáticos de EPO a partir de la segunda semana de tratamiento a las dosis habituales (en nuestra casuística se observa a la cuarta semana y de manera significativa), lo que indicaría un incremento progresivo del aclaramiento<sup>(18)</sup>.

El tratamiento con EPO debe ser siempre considerado ligado a una adecuada administración de hierro, pues si bien estimula su incorporación al hematíe, no guarda ninguna relación con la absorción intestinal<sup>(19)</sup>. No se han descrito efectos secundarios relevantes, a excepción de la aparición de posibles neutropenias<sup>(20,21)</sup>.

El protocolo para la administración de EPO + hierro más aceptado en la actualidad<sup>(11,19,22-25)</sup> es el siguiente:

- **indicaciones:** prematuro con peso inferior a 1.500 g o edad gestacional inferior a 32 semanas.

- **ERITROPOYETINA:** inicio entre los 3-7 días de vida; dosis de 250 U/kg, 3 días por semana, subcutánea o endovenosa en perfusión continua durante 4 horas.

- **HIERRO:** inicio 3-7 días después de la eritropoyetina; por vía oral, desde 2 hasta 12 mg/kg/día de hierro elemental (media de 8); por vía endovenosa (hierro-dextrano), 1 mg/kg/día de hierro elemental mezclado en la nutrición parenteral; procurar mantener una ferritina >100 ng/mL o un índice de saturación de la transferrina (IST)>16%.

- **duración:** mínimo de 4-6 semanas.

Los dos grupos estudiados en nuestro trabajo son comparables al no presentar diferencias en su peso de nacimiento, edad gestacional ni gravedad de la patología de base, ya que no existían diferencias en la necesidad de oxigenoterapia, ventiloterapia ni estancias en UCI. El mayor número de transfusiones precoces en el grupo control se considera consecuencia directa de la mayor cantidad de sangre extraída y, junto a la no aleatorización de los pacientes, podría influir en los resultados.

El tratamiento con EPO + hierro disminuye el número de transfusiones necesarias, hasta un 20-40% menos, con menor efecto en prematuros graves<sup>(26)</sup> pero útil en caso de displasia broncopulmonar<sup>(27,28)</sup>. No obstante, los estudios multicéntricos no arrojan resultados tan satisfactorios. El multicéntrico americano<sup>(11)</sup> encuentra poco efecto, ya que durante la fase del estu-

Tabla III Características del grupo tratado con EPO

	Transfundidos (n=12)	No transfundidos (n=49)	p
Peso (g) (+)	1.180 ± 417	1.460 ± 347	0,02
Edad gest. (sem)	29 (26-32)	31 (30-32)	0,01
Hematóc. madre (%) (+)	35 ± 7	35 ± 5	NS
Flebotomía (mL/kg/d)	1,3 (0,9-2,3)	0,7 (0,5-1)	0,0005
Flebotomía (mL/kg/sem):			
- 1ª semana	16 (10-20)	9 (7-12)	0,003
- 2ª semana	10 (8-16)	5 (3-8)	0,0003
- 3ª semana	8 (5-10)	3 (1-5)	0,005
- 4ª semana	4 (2-7)	2 (1-3)	0,01
Analítica pre-EPO:			
- Hematocrito (%) (+)	36 ± 6	48 ± 7	0,000
- Reticuloc. (‰)	20 (15-25)	15 (10-23)	NS
- Ferritina (ng/mL)	215 (119-291)	201 (132-213)	NS
Días oxígeno	13 (6-21)	2 (0-3)	0,001
Días ventiloterapia	5 (2-16)	1 (0-3)	0,001
Días estancia UCI	35 (21-42)	8 (5-18)	0,001
Hierro v.o. (mg/kg/d)	9 (6-11)	7 (5-9)	NS
Número dosis EPO	23 (14-24)	15 (13-18)	0,01
Eritropoyetina (mU/mL):			
- 15 días	57 (16-132)	43 (23-161)	NS
- 30 días	63 (22-144)	29 (12-57)	NS
- finalizar tratamiento	21 (10-78) (**)	20 (5-37) (***)	NS
Ferritina (ng/mL):			
- 15 días	199 (140-448)	112 (72-143)	0,0006
- 30 días	124 (85-232)	74 (52-115)	0,004
- finalizar tratamiento	87 (64-129)	49 (25-79)	0,01
Apneas (*)	12 (100%)	33 (67%)	0,02
Sepsis precoz (*)	2 (16%)	4 (9%)	NS
Sepsis tardía (*)	6 (50%)	14 (28%)	NS

Mediana (EIQ); U de Mann-Whitney  
 (+) Media ± DS; t Student; (\*) Número (%) - Chi<sup>2</sup> o Fisher; (\*\*)  
 Wilcoxon datos apareados: final versus 15 días: p=0,06; (\*\*\*)  
 Wilcoxon datos apareados: final versus 15 días: p=0,04

dio las transfusiones se reducían de 1,6 a 1,1, pero al contabilizar todas las transfusiones sólo disminuían de 5,3 a 4,6. El multicéntrico sudafricano<sup>(29)</sup> muestra una escasa reducción de las transfusiones en los prematuros tratados, pero la población estudiada padecía poca patología. El multicéntrico europeo<sup>(30)</sup> no encuentra diferencias en las necesidades transfusionales en las dos primeras semanas de tratamiento, pero los criterios para transfundir eran poco estrictos. Recientes estudios españoles<sup>(31,32)</sup> concluyen que los prematuros más inmaduros y más enfermos son los que requieren más extracciones sanguíneas y necesitan más transfusiones; además, la administración de EPO disminuye la necesidad de transfusiones tardías. En contrapartida, todos los estudios citados muestran diferencias, tanto en el volumen total de sangre extraída y en los criterios transfusionales co-

mo en el momento de inicio, dosificación o duración de la medicación. Todo ello dificulta la valoración de las conclusiones que puedan derivarse<sup>(33)</sup>.

En nuestro estudio el impacto beneficioso del tratamiento con EPO + hierro se objetiva al disminuir el número de transfusiones a partir de la 3ª semana, así como el número total de transfusiones a expensas de las más tardías. Es remarcable la eficacia demostrada estadísticamente en la franja de niños con peso de nacimiento entre 1.000-1.249 g. El prematuro de mayor peso y más estable responde mejor a la administración de EPO + hierro, pero es el que necesita menos transfusiones y, por lo tanto, requiere menos la EPO + hierro para evitarlas. En cambio, el prematuro de bajo peso extremo que está enfermo es el que más necesita las transfusiones tras el nacimiento, y es el que parece responder peor a la administración de EPO + hierro<sup>(13)</sup>. La tardanza en conseguir un hematócrito correcto demuestra que la influencia de una clínica más grave y consecuentemente mayores extracciones de sangre superan largamente el efecto del tratamiento con EPO y de las transfusiones.

Dada la disponibilidad en los modernos bancos de sangre de múltiples transfusiones de concentrado de hematíes a partir de una única donación, lo notorio sería que el tratamiento con EPO + hierro evitara la primera transfusión a los prematuros que no la hubieran requerido en las dos primeras semanas de vida, o bien evitara la necesidad de un segundo donante cuando ya hubiera sido previamente transfundido<sup>(1)</sup>. En nuestro estudio, el 80% de los tratados con EPO no recibieron ninguna transfusión tardía, frente al 47% del grupo control ( $p=0,000$ ).

Los altos niveles de ferritina en el grupo tratado con EPO que requirió transfusiones pueden deberse más al aporte extra de hierro mediante la transfusión de hematíes que a una menor producción de glóbulos rojos, ya que los reticulocitos eran similares. También podrían deberse a una elevación de la ferritina de causa infecciosa. Los bajos niveles de ferritina en el grupo no transfundido ponen de manifiesto la dificultad para mantener los valores de ferritina por encima de 100 ng/mL, aunque se incrementa el Fe oral hasta una dosis de 10-12 mg/kg.

Los efectos beneficiosos de la administración de EPO + hierro demostrados en los prematuros de más de 1.000 g parecen ser superiores a los de muy bajo peso<sup>(34)</sup>. La optimización del tratamiento en los prematuros más inmaduros requiere recordar que en ellos existen muchos factores etiopatogénicos y, por tanto, su enfoque terapéutico es multifactorial. En consecuencia, no se debería hablar de "fallo terapéutico de la EPO", sino de insuficiencia de la misma para corregir todos los factores existentes. Es posible que en el futuro se inicie el tratamiento EPO + hierro más precozmente, pudiéndose recurrir a la administración endovenosa<sup>(35,36)</sup> o a su adición a la alimentación parenteral<sup>(3)</sup> si la absorción oral es errática o imposible. Debe prestarse mayor atención a un correcto aporte nutritivo para potenciar su eficacia, con suplementos proteicos en la dieta<sup>(37)</sup>, alcanzando los 3,5 g/kg/día de proteínas<sup>(38)</sup>, junto con las medidas ya mencionadas que limiten las flebotomías y apliquen criterios transfusionales estrictos.

Muchos aspectos todavía no están bien estandarizados<sup>(13,39)</sup>

y deben valorarse los posibles efectos secundarios de dicha terapéutica sobre otros órganos y resto de elementos de la médula ósea, así como el riesgo infeccioso y oxidativo que las dosis altas de hierro o su administración e.v. pueden ocasionar<sup>(13)</sup>. Son también necesarios estudios longitudinales para ver el crecimiento somático y desarrollo neurológico e inmunológico de los niños tratados<sup>(24)</sup>. En consecuencia, el tratamiento con EPO + hierro endovenoso en los prematuros de muy bajo peso debe considerarse todavía un tratamiento experimental<sup>(37)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; **101**:194-200.
- 2 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.
- 3 Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; **131**:661-665.
- 4 Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; **118**:949-955.
- 5 Lachance C, Cheessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994; **125**:278-282.
- 6 Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit: current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; **22**:657-670.
- 7 Rodríguez-Miguélez JM. Transfusiones en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1993; **44**:90-94.
- 8 Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placental blood from the umbilical vein to determine volume, sterility and presence of clot formation. *Am J Dis Child* 1992; **146**:36-39.
- 9 Strauss RG. Autologous Transfusions for Neonates Using placental blood. A cautionary note. *Am J Dis Child* 1992; **146**:21-22.
- 10 Perapoch J, Castilla J, Llopart T, Castella D, Salcedo S. Reducción de la exposición a múltiples donantes en recién nacidos pretérmino de peso inferior a 1.500 g. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:551-552.
- 11 Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:1-8.
- 12 Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; **22**:641-656.
- 13 Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity: still a promise, not a panacea. *J Pediatr* 1997; **131**:653-655.
- 14 Ohls RK, Liechty KW, Turner MC, Kimura RE, Christensen RD. Erythroid "Burst Promoting" activity in serum of patients with the Anemia of Prematurity. *J Pediatr* 1990; **116**:786-789.
- 15 Bard H, Widness JA. Effect of recombinant human erythropoietin on the switchover from fetal to adult hemoglobin synthesis in preterm infants. *J Pediatr* 1995; **127**:478-480.
- 16 Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, Wyss M. Effects of Recombinant Human Erythropoietin in infants with the Anemia of Prematurity: A pilot study. *J Pediatr* 1990; **116**:779-

786.

- 17 Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High- versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; **132**:866-870.
- 18 Meister B, Khoss A, Birda G, Bocvk W, Kolmer M, Lischka K, Pollak A. Decreasing reticulocyte counts associated with declining post-dose Erythropoietin plasma levels in anemia of prematurity. *Biol Neonate* 1998; **74**:409-415.
- 19 Widness JA, Lombard KA, Ziegler EE, Serfass RE, Carlson SJ, Johnson KJ, Miller JE. Erythrocyte incorporation and absorption of <sup>58</sup>-Fe in premature infants treated with erythropoietin. *Pediatr Res* 1997; **41**:416-423.
- 20 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.
- 21 Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; **119**:781-788.
- 22 Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1993; **20**:169-191.
- 23 Shannon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clin Perinatol* 1995; **22**:627-640.
- 24 Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; **127**:291-297.
- 25 Javier Manchón G, Natal A, Coroleu W, Zuasnarab A, Badía J, Junca J, Bel J, Sábado C, Prats J. Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:587-592.
- 26 Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Tsakiris D. 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.
- 27 Al-Kharfy T, Smyth JA, Wadsworth L, Krystal G, Fitzgerald C, Davis J, Milner R. Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. *J Pediatr* 1996; **129**:89-96.
- 28 Griffiths G, Lall R, Chatfield S, Short A, Mackay P, Williamson P, Brown J, Levene MI. Randomised controlled double blind study of role of recombinant erythropoietin in the prevention of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **76**(F):190-192.
- 29 Meyer M, Meyer J, Commeford A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: results of a double blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; **93**:918-924.
- 30 Maier RF for the European Multicentre Erythropoietin Study. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; **330**:1173-1178.
- 31 Rodríguez A, Solís G, Ballesteros S, Llanera J, Lagunilla L, Pérez C. Extracciones y transfusiones en el recién nacido pretérmino. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:55-59.
- 32 Sastre E, Alonso B, Montero R, Alvarez T, Barbadillo F, Carpintero I, Gil T, Suárez J. Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:49-54.
- 33 Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:46-48.
- 34 Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: is there a role for erythropoietin therapy?. *J Perinatol* 1997; **17**:276-282.
- 35 Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1996; **128**:518-523.
- 36 Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; **129**:258-263.
- 37 Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Liestol K, Lindermann R, Whitelaw A, Tollosfrud PA, Daae L, et al. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the hematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:56-61.
- 38 Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1996; **128**:512-517.
- 39 Wilimas JA, Crist WM. Erythropoietin - not yet a standard treatment