



Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas: del artículo al paciente

¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros?

Ana Melgar Bonis. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España). Correo electrónico: anitamelb77@yahoo.es

Elena Bergón Sendín. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España). Correo electrónico: ebergon@hotmail.com

Sara Vázquez Román. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España). Correo electrónico: vromanfr@hotmail.com

María López Maestro. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España). Correo electrónico: mariamaestro@gmail.com

Términos clave en inglés: anemia; preterm, erythropoietin; retinopathy of prematurity

Términos clave en español: anemia; prematuridad, eritropoyetina; retinopatía de la prematuridad

Fecha de recepción: 24 de julio de 2008

Fecha de aceptación: 28 de julio de 2008

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 62 doi: vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.5.htm

Cómo citar este artículo

Melgar Bonis A, Bergón Sendín E, Vázquez Román S, López Maestro M. ¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros? Evid Pediatr 2008; 4: 62

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.5.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros?

Ana Melgar Bonis. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España).

Correo electrónico: anitamelb77@yahoo.es

Elena Bergón Sendín. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España).

Correo electrónico: ebergon@hotmail.com

Sara Vázquez Román. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España).

Correo electrónico: vromanfr@hotmail.com

María López Maestro. Adjunto. Servicio de Neonatología Hospital 12 de Octubre. Madrid (España).

Correo electrónico: mariamaestro@gmail.com

RESUMEN

Artículos valorados críticamente:

1.-Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004863.

2.- Asher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD 004868.

3.-Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004865

Conclusiones de los autores de los estudios: la primera revisión estudia el uso precoz de eritropoyetina (EPO) en prematuros menores de siete días concluyendo que, aún constatándose una reducción significativa en las transfusiones, el efecto es clínicamente poco importante existiendo, además, un aumento de retinopatía de la prematuridad (RP). La segunda revisión estudia el uso tardío de la EPO (en mayores de ocho días), concluyendo que no tiene efectos adversos a corto plazo, reduciéndose de forma significativa las transfusiones. La última revisión compara ambas pautas, concluyendo que el uso precoz no tiene beneficio frente al tardío y se asocia a un aumento de incidencia de RP.

Comentario de los revisores: en niños mayores de 1.000 g. el pinzamiento tardío del cordón umbilical, la reducción de las extracciones sanguíneas y un soporte nutricional adecuado serían suficientes para minimizar la anemia de la prematuridad. En menores de 1.000g, además de las medidas anteriores, se propone un inicio tardío de la administración de EPO.

ABSTRACT

Critically evaluated articles:

1.-Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004863.

2.- Asher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD 004868.

3.-Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004865

Authors's conclusions: the first review analyzes the early use of eritropoyetin (EPO) in preterm infants of less than seven days concluding that, although confirming a significant reduction in blood transfusions, the effect is of little clinical relevance and a bigger incidence of retinopathy of prematurity (RP) newborn appears. The second review studies the late use of EPO (more than eight days newborns), concluding that it doesn't have adverse effects in the short term, and reduce blood transfusions significantly. The last review compares both procedures, concluding that the early use doesn't have benefit compared with the late use and it is associated to a higher incidence of RP.

Reviewer's commentary: in infants more than 1,000 g. the late clamping of the umbilical cord, the reduction of blood samples and a correct nutritional support must be enough to minimize the anaemia of prematurity. In infants of less than 1,000 g., a late administration of EPO is proposed added to the previous measures.

ESCENARIO CLÍNICO:

Álvaro es un recién nacido pretérmino, de siete días de vida, que nació con una edad gestacional de 25 semanas y un peso de 700 g. La madre de Álvaro tiene 32 años, tuvo un embarazo controlado y recibió un ciclo de corticoides al comenzar con dinámica de parto en la semana 24 de gestación. Ante la presentación de nalgas y la imposibilidad de frenar las contracciones se realizó una cesárea urgente, presentando una puntuación de APGAR de 4/7/9. Precisó intubación y administración de surfactante en el paritorio. A las seis horas de vida

toleró bien la extubación y la transición a CPAP. En el momento actual se mantiene con CPAP con una presión de 4-5 cm H₂O y sin oxígeno. Al nacimiento presentó una hemoglobina de 15,5 g/dl y un hematocrito de 46%. Sin embargo, en las últimas analíticas de control al séptimo día de vida, se ha objetivado una anemización progresiva con descenso de las cifras de hemoglobina hasta 10 g/dl. Ante la posibilidad de necesitar una transfusión de concentrado de hematíes en los próximos días, su médico cree conveniente iniciar tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) pero se plantea si realmente

ésta disminuye la necesidad de transfusiones de concentrado de hemáties y si existe algún riesgo añadido para el desarrollo de Álvaro.

PREGUNTA CLÍNICA:

Fecha de formulación: 10 de junio de 2008

En recién nacidos prematuros, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con EPO para prevenir la necesidad de transfusiones de concentrados de hemáties?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

Fecha de búsqueda: 15 de junio de 2008

Biblioteca Cochrane. Estrategia de búsqueda: "late Erythropoietin[MULTI] AND "infant, preterm" OR "infant, low birth weight", buscando en bases de datos de revisiones sistemáticas. Se recuperan tres revisiones sistemáticas:

1. Ohlsson A, Aher SM. Eritropoyetina temprana para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).¹
2. Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).²
3. Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina temprana versus tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).³

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Primer estudio: Ohlsson A, Aher SM. Eritropoyetina temprana para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).¹

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con EPO iniciado de manera precoz (antes de los ocho días de vida) para la reducción del número de transfusiones de concentrados de hemáties en recién nacidos prematuros y/o con bajo peso. Los objetivos secundarios fueron la comparación de la administración de dosis altas (>500 UI/Kg/semana) o bajas (<500 UI/Kg/semana) de EPO con

dosis altas (> 5 mg/Kg/día) o bajas (< 5mg/Kg/día) de hierro suplementario.

Diseño: revisión sistemática. Fuentes de datos: búsqueda en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, The Cochrane Library y trabajos presentados en congresos publicados en Pediatric Research. Búsqueda adicional en la bibliografía de estudios identificados y resúmenes de las reuniones de la Pediatrics Academic Societies y la European Society of Pediatric Research. Periodo de análisis: hasta noviembre 2005 salvo en The Cochrane Library (Nº 2, 2006) y búsquedas manuales hasta abril de 2006. Se citan los descriptores empleados en cada base de datos.

Selección de estudios: ensayos clínicos controlados, aleatorizados o cuasialeatorizados, en recién nacidos prematuros (<37 semanas) o de bajo peso (<2.500 g), en los que se comparaba la administración precoz de EPO (antes de los ocho días de vida) frente a placebo o no intervención; se recogía, como variable principal, el porcentaje de recién nacidos que precisaron una o más transfusiones de concentrado de hemáties. Otras variables secundarias fueron la mortalidad y morbilidad durante el ingreso hospitalario, duración del ingreso hospitalario, hipertensión arterial y parálisis cerebral al año de vida y alteraciones cognitivas al año de vida, valoradas mediante el Mental Developmental Index (MDI).

Extracción de datos: fue llevada a cabo por dos revisores. Los datos fueron introducidos en el programa RevMan y en el análisis estadístico se estimaron el riesgo relativo (RR), la diferencia de riesgos (RD), el número necesario a tratar para obtener beneficio (NNTB), el número necesario a tratar para producir perjuicio (NNTH) y la diferencia ponderada de medias (WMD). Para valorar la calidad metodológica de los estudios se utilizaron los métodos de revisión estándar del Grupo Cochrane de Neonatología. Los autores revisaron de forma independiente la calidad de los estudios Se exploró la presencia de heterogeneidad estadística (prueba I²). Se incluyeron 23 ensayos y excluyeron ocho.

Resultados principales: se revisaron 23 estudios con 2.074 neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional y pesos comprendidos entre 401 y 1.800 g. La EPO se administró de forma intravenosa, subcutánea o como combinación de ambas durante el ingreso del paciente, con una dosis que varió entre 70-2.100 UI/Kg/semana. La duración del tratamiento osciló entre dos y nueve semanas o bien hasta el alta hospitalaria. Al analizar el resultado principal (en 16 estudios, 1.825 neonatos), se encontró una reducción estadísticamente significativa en la necesidad de una o más transfusiones sanguíneas cuando se administró EPO, sin especificar la dosis utilizada (RR: 0,8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,75- 0,86); RD: -0,13 [IC 95%: -0,17 a -0,09]; NNT: 8 [IC 95%: 6-11]). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de transfusiones con la administración de EPO a dosis altas (RR: 0,79; [IC 95%: 0,74-0,86]; RD: -0,14 [IC 95%: -0,18 a -0,09]; NNT: 7 [IC 95%: 6-11]). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente con el uso de

dosis bajas de EPO. Al analizar el volumen total de sangre transfundida se constató una reducción estadísticamente significativa con un WMD de 6 ml/Kg menos de sangre transfundida por niño (IC 95% -11 a -1), un menor número de transfusiones por paciente (WMD -0,27 [IC 95% -0,42 a -0,12]) y exposición a menor número de donantes (WMD -0,63 [IC 95% -1,07 a -0,19]). Respecto a la retinopatía de la prematuridad (RP), hubo un aumento estadísticamente significativo en los estadios más graves (grado 3 o más) en aquellos pacientes que recibieron EPO precoz durante su ingreso (RR: 1,71 [IC 95%: 1,15- 2,54]; RD 0,05 [IC 95%: 0,01-0,09]; NNTB: 20 [IC 95%: 11-100]).

Conclusión: la administración precoz de EPO disminuye la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y el número de donantes al que cada recién nacido está expuesto. Aunque este resultado es estadísticamente significativo, los autores lo consideran clínicamente poco relevante. Además, se suma el hallazgo del incremento estadísticamente significativo de RP grave, por lo que el uso precoz de la EPO no está recomendado en función de los estudios actuales.

Conflicto de intereses: ninguno.

Fuente de financiación: Hospital Mount Sinai Toronto (Canadá).

Segundo estudio: Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)²

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del tratamiento tardío con EPO (iniciado a los ocho días del nacimiento o más tarde) en la disminución de la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes en recién nacidos prematuros y/o con bajo peso. Otros objetivos fueron comparar la eficacia de dosis bajas de EPO (≤ 500 UI/kg/semana) con dosis altas (>500 UI/kg/semana) y, dentro de estos subgrupos, comparar la eficacia de la administración de suplementos de hierro a dosis bajas (≤ 5 mg/kg/día) con dosis altas (>5 mg/kg/día) para la reducción de transfusiones de concentrado de hematíes.

Diseño: revisión sistemática.

Fuentes de datos: búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, The Cochrane Library y trabajos presentados en congresos publicados en Pediatric Research. Bibliografía de estudios identificados y resúmenes de las reuniones de la Pediatrics Academic Societies y la European Society of Pediatric Research. Periodo de análisis: hasta noviembre 2005 salvo en The Cochrane Library (N° 2, 2006) y búsquedas manuales hasta abril de 2006. Se citan los descriptores empleados en cada base de datos.

Selección de estudios: ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasialeatorizados que compararan

el tratamiento tardío con EPO (iniciado a partir de los 8 días de vida) con placebo o con no tratamiento en recién nacidos prematuros (<37 semanas) y/o con bajo peso al nacimiento (<2500 g). Para valorar la calidad metodológica de los estudios se utilizaron los métodos de revisión estándar del Grupo Cochrane de Neonatología. Los autores revisaron de forma independiente la calidad y se valoró la heterogeneidad a través de métodos estadísticos (prueba I²). Se incluyeron 28 ensayos y se excluyeron ocho.

Extracción de datos: se realizó por dos revisores. Los datos fueron analizados con el programa RevMan y en el análisis estadístico se estimaron el RR, la RD, el NNTB, el NNTB y la WMD.

Resultados principales: se incluyeron 28 estudios, con 1.302 recién nacidos entre ocho y 28 días de vida, de 21 países diferentes. En 19 (912 pacientes) se midió la variable principal "necesidad de una o más transfusiones de concentrado de hematíes". El metanálisis mostró un resultado estadísticamente significativo a favor de un menor número de transfusiones (RR: 0,66 [IC 95%]: 0,59-0,74; RD: -0,21 [IC 95% -0,26 a - 0,16]; NNTB: 5 [IC 95%: 4-6]. Al analizar los subgrupos, combinando dosis altas/bajas de EPO y hierro suplementario, los resultados obtenidos fueron similares. Se encontró una disminución significativa en el volumen total de concentrado de hematíes transfundido por paciente (WMD: -7ml [IC 95%]: -12 a -3) y en el número de transfusiones recibidas (WMD: -0,78 [IC 95%]: -0,97 a -0,59). No se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad, RP, sepsis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar, muerte súbita tras el alta, neutropenia, hipertensión o duración del ingreso.

Conclusión: la administración tardía de EPO reduce la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, el número de transfusiones de concentrado de hematíes y el volumen transfundido por paciente, aunque probablemente no evite la exposición a diferentes donantes ya que la mayoría de los estudios incluían pacientes que ya habían sido transfundidos antes de entrar en el ensayo. El tratamiento tardío con EPO no presenta un efecto adverso a corto plazo significativo.

Conflicto de intereses: ninguno.

Fuente de financiación: Hospital Mount Sinai, Toronto, (Canadá).

Tercer estudio: Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina temprana versus tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)³

Objetivo: determinar la seguridad y efectividad de la administración temprana (antes de los ocho días de vida) versus tardía (entre los ocho y 28 días de vida) de EPO para

reducir las transfusiones de hematíes en recién nacidos pretérmino y/o bajo peso al nacimiento.

Diseño: revisión sistemática.

Fuentes de datos: búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y búsquedas electrónicas y manuales en MEDLINE, EMBASE y CINAHL, archivos personales, bibliografía de estudios identificados y abstracts por la Pediatric Academia Societies y la European Society of Pediatric Research Meetings publicados en Pediatric Research. Periodo de análisis hasta noviembre 2005 salvo en The Cochrane Library (Nº 2, 2006) y búsquedas manuales (hasta abril de 2006). Se citan los descriptores empleados en cada base de datos.

Selección de los estudios: ensayos controlados aleatorizados o cuasialeatorizados, doble ciego en recién nacidos pretérmino (< 37 semanas de edad gestacional) o bajo peso al nacimiento (< 2.500g), menores de ocho días de vida, en los que se comparó la administración temprana (antes de los 8 días de vida) versus tardía (entre los ocho y 28 días de vida) de EPO. Para valorar la calidad metodológica de los estudios se utilizaron los métodos de revisión estándar del Grupo Cochrane de Neonatología. Los autores revisaron de forma independiente la calidad y se valoró la heterogeneidad a través de métodos estadísticos. Se incluyeron dos ensayos.

Extracción de datos: se realizó de manera independiente por los autores. Los datos fueron analizados con RevMan y en el análisis estadístico se estimó el RR, la RD, el NNTB, el NNTH y la WMD.

Resultados principales: se incluyeron dos estudios, con un total de 268 neonatos. El metanálisis mostró una reducción no estadísticamente significativa en el uso de una o más transfusiones de hematíes (RR: 0,91 [IC 95%: 0,78-1,06]; RD: 0,07 [IC 95%: 0,18-0,04]) y en el número total de transfusiones recibidas por cada niño (WMD: -0,32 [IC 95%: -0,32-0,29]) en el grupo de niños donde se administró EPO de manera precoz. No se encontraron diferencias significativas respecto al número de donantes expuestos ni al volumen total de sangre recibida. Respecto a la RP, fue evaluada en 191 niños (71%). Se vio que la administración precoz de EPO se asociaba a un incremento significativo del riesgo de RP (RR: 1,40 [IC95%: 1,05-1,86]; RD: 0,16 [IC 95%: 0,03-0,29]; NNTH: 6 [IC 95%: 3-33]). En cuanto a la RP \geq grado 3, se objetivó un aumento no significativo (RR: 1,56 [IC 95%: 0,71- 3,41]; RD: 0,05 [IC 95%: 0,04-0,14]). No se informaron otros resultados neonatales adversos o favorables.

Conclusiones: en la actualidad no existe evidencia de que el uso precoz de EPO sea beneficioso en los niños prematuros frente al uso tardío. Existe, además, cierta preocupación acerca del riesgo aumentado de RP tras la administración precoz de la EPO.

Conflicto de intereses: ninguno.

Fuente de financiación: Hospital Mount Sinai, Toronto. (Canadá).

COMENTARIO CRÍTICO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS:

Justificación: tras el nacimiento los valores de hematocrito de los recién nacidos de muy bajo peso (<1500 g) descienden hasta cifras de 21-24%. Esta anemia, en muchas ocasiones, tiene repercusión clínica siendo necesaria la transfusión de concentrado de hematíes, sobre todo durante las primeras semanas de vida. A esto se añade, que durante las primeras una-dos semanas de vida, los prematuros son sometidos a múltiples extracciones sanguíneas. Las transfusiones de concentrado de hematíes no son inocuas. Aunque actualmente se trata de un procedimiento bastante seguro, existe un riesgo de transmisión de infecciones virales, sobrecarga de líquidos, alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-base^{4,5}. Los niveles plasmáticos de EPO en neonatos son inferiores a los de los niños de otras edades⁶. Existen estudios que demuestran la eficacia de la EPO en el aumento del recuento de reticulocitos y del hematocrito, efectos que son dosis-dependiente⁷. Sin embargo, existen controversias sobre cuando comenzar el tratamiento con EPO, así como si dicho tratamiento supone un aumento de la morbilidad en recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacimiento, motivo por el que se hacen necesarios estudios que valoren estas variables.

Validez o rigor científico: el problema clínico abordado en las revisiones seleccionadas estaba bien definido, estableciéndose unos criterios de selección explícitos y adecuados. Se revisaron las principales bases de datos para la selección de artículos con procedimientos adecuados. Se describieron las estrategias metodológicas empleadas, valorando la heterogeneidad en cada revisión, constatando su presencia en el caso de la administración tardía de EPO. La calidad de los ensayos fue evaluada, detectándose estudios de menor calidad en la revisión relacionada con la administración tardía. Sólo se incluyeron dos ensayos clínicos en la comparación de intervención precoz versus tardía. En general la calidad de los estudios fue adecuada, aunque con algunas limitaciones metodológicas que probablemente no hubieran modificado mucho los resultados finales. La población de los estudios que valoraron la EPO precoz fue de menor edad gestacional y peso que en las otras dos revisiones. Los estudios comentados en los tres metanálisis analizan ensayos con diferentes pautas de dosis y vías de administración, no existiendo un seguimiento a largo plazo de los niños en prácticamente ninguno de los estudios incluidos. Las guías transfusionales en las unidades donde se realizaron los estudios difieren. Por tanto, la indicación de transfusión dependerá de la unidad en la que se encuentre cada niño, además del sesgo que supone el manejo de analíticas que tiene cada unidad como rutina. Uno de los criterios de selección fue el peso menor de 2.500 gramos, lo que puede incluir a niños a término de bajo peso para su edad gestacional, que presentan un curso clínico diferente al de los niños prematuros. En la mayoría de estudios, la muestra de

pacientes fue pequeña y sólo un estudio excluía a los recién nacidos que ya habían sido transfundidos previamente a entrar en el ensayo. En el metanálisis que valora la administración precoz versus tardía, en un 30% de los niños no se recogía el dato de RP.

Interés o pertinencia clínica: en los últimos años se han publicado varios estudios acerca de los efectos beneficiosos de la EPO en la prevención de la anemia de la prematuridad, pero en pocos se habla de los posibles efectos secundarios de este tratamiento. De las dos revisiones en las que se valora el efecto de la administración precoz de EPO sobre los parámetros de transfusiones^{1,2}, dicha asociación sólo es significativa en la primera¹, que incluye un mayor número de pacientes. La magnitud del efecto no es muy destacada y es inferior al riesgo de producción de RP grado 3. En la segunda revisión³, el menor número de pacientes pudo limitar la detección de diferencias significativas en la RP \geq grado 3. En otros trabajos se ha hablado del efecto limitado de la EPO para la disminución del número de transfusiones⁸ y de la importancia de ser restrictivo con las mismas.

Aplicabilidad en la práctica clínica: existen dudas razonables sobre los posibles efectos adversos de la administración de EPO. La administración precoz y con dosis repetidas en las primeras semanas de vida⁹ conlleva un incremento en la frecuencia de RP \geq grado 3. La EPO no sólo tiene propiedades hematopoyéticas, sino que es también un importante factor estimulador de la angiogénesis, sobre todo a nivel cerebral y retiniano¹⁰. Por lo tanto se debe administrar sólo a aquellos recién nacidos prematuros que realmente se benefician de ella.

La vía más frecuente de administración es subcutánea, cuando los pacientes ya no tienen vías canalizadas por otros motivos. Esto conlleva tres inyecciones semanales a un prematuro, con las posibles consecuencias a largo plazo que los estímulos dolorosos sobre el cerebro en desarrollo.

Existen otros medios para minimizar la anemia multifactorial de los niños prematuros como son: el pinzamiento tardío del cordón, minimizar al máximo las extracciones sanguíneas, monitorización no invasiva, muestras pequeñas adecuando los laboratorios para tal fin, un soporte nutricional adecuado, con aportes proteicos de 3,5-4 g/Kg/día y hierro^{11,12}.

En los recién nacidos \geq 1.000 g de peso al nacer, estas medidas, probablemente, sean las más adecuadas para evitar la anemia. En los recién nacidos de más riesgo no está claro actualmente si los beneficios superan a los riesgos en la prescripción de EPO. En los menores de 30 semanas de edad gestacional o con peso < 1.000 g. un régimen posible de EPO es la administración de 250 UI/Kg/dosis tres veces a la semana durante cuatro-seis semanas. Se han ensayado múltiples ciclos diferentes - como por ejemplo 300 UI/Kg/dosis diez días seguidos¹³ - sin que ninguno se muestre superior a los demás, siempre y cuando la dosis acumulada sea la misma. El momento de iniciar el tratamiento es controvertido. Está demostrado que empezar antes de los ocho días de vida se relaciona

con un incremento de la RP, por lo que parece prudente esperar por lo menos hasta los 10-15 días de vida. Algunos autores han constatado que la EPO no es efectiva a no ser que el niño esté clínicamente estable en el momento de iniciar el tratamiento¹⁴. La mejor vía es la intravenosa cuando se tiene un acceso o la subcutánea, puesto que se ha visto que la administración enteral, mezclada con alimentación, no es tan efectiva, ni siquiera con dosis más elevadas. La dosis de 750 UI/Kg/semana es la dosis mínima eficaz; doblarla sólo aumenta los efectos secundarios.

Las transfusiones sanguíneas también se han relacionado con un incremento de la incidencia de RP, aparte de ser una potencial fuente de transmisión de infecciones virales. Por ello es recomendable tener en cada centro una guía de transfusión propia, intentando que sea lo más restrictiva posible. Es imprescindible que se disponga de tecnología que permita la realización de micrométodos para las extracciones y que el servicio de neonatología se contemple una política que intente reducir al mínimo las extracciones de sangre. Por otro lado sería deseable que se incrementara el tiempo hasta el pinzamiento del cordón, ya que parece una técnica segura para incrementar la volemia de los niños prematuros.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO:

Tras la revisión realizada, el médico de Álvaro decide esperar hasta que éste cumpla 15 días de vida. Por otro lado, tanto él como su residente se conciencian de la repercusión que puede tener cada una de las extracciones que realizan y, por tanto, van a intentar controlar su estado clínico realizando el menor número de extracciones sanguíneas posibles. Si a pesar de estas medidas las cifras de hemoglobina se muestran repetidamente en límites bajos, iniciará el tratamiento con EPO, 250 UI/Kg/dosis tres veces a la semana durante cuatro-seis semanas, probablemente subcutánea porque espera que, para ese momento, Álvaro ya no precise una vía intravenosa. Además se le administrará sacarosa como analgésico y se asociará hierro como tratamiento coadyuvante. Se seguirá intentando minimizar en lo posible las causas de anemización de Álvaro, y si es necesario transfundir, se acogerá al protocolo de transfusiones de su unidad utilizando fracciones de una misma bolsa que le ofrece el banco de sangre de su hospital para disminuir el número de donantes.

Bibliografía:

- 1.- Ohlsson A, Aher SM. Eritropoyetina temprana para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 2.- Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca

Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

3.- Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina temprana versus tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

4.- Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, James T, Miller J, Cordle DG, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: a randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion*. 1996;36:873-8.

5.- Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity - where do we stand? *J Perinat. Med*. 2005;33:277-86.

6.- Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity: still a promise, not a panacea. *J Pediatr*. 1997;131:653-5.

7.- Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High- versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rhEPO Study Group. *J Pediatr*. 1998;132:866-70.

8.- Olhs RK, Ehrenkranz RA, Wrigth LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, et al. Effects of Early Erythropoietin Therapy on the Transfusion Requirements of Preterm Infants Below 1250 Grams Birth Weight: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2001;108:934-42.

9.- Brown MS, Baron AE, France EK, Hammam RF. Association between higher cumulative doses of Recombinant Erythropoietin and Retinopathy of Prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:143-9.

10.- Daisuke W, Kiyoshi S, Shigeyuki M, Masafumi K, Junichi K, et al. Erythropoietin as a Retinal Angiogenic factor in Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:782-92.

11.- Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F214-9.

12.- Haÿs S, Guy B, Boulard M.S, Bourgeois J, Blondet C, Putet G. Transfusion malgré érythropoïétine recombinante: échec ou limite du traitement? Étude d'une cohorte annuelle de poids de naissance inférieur à 1 500 g. *Arch Pédiatr*. 2001;8:355-60.

13.- Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck R, Novak K. Effect of Short-Term Erythropoietin Therapy in Anemic Premature Infants. *J Perinat*. 2005;25:125-9.

14.- Türker G, Nazan S, Sevim A, Usler H. The Effect of Early Recombinant Erythropoietin and Enteral Iron Supplementation on Blood Transfusion in Preterm Infants. *Am J Perin*. 2005;22:8:449-55.