



Uso de la EPO en la anemia del prematuro

Un tema controvertido

Alejandra García Montoya - R2

Tutora: Dra. Lucía Sanguino

Servicio de Neonatología - Hospital General Universitario Dr. Balmis

ÍNDICE

01

INTRODUCCIÓN

02

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

03

CONCLUSIONES

04

BIBLIOGRAFÍA



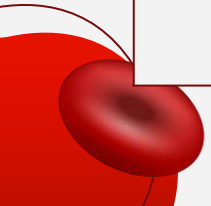
01

INTRODUCCIÓN

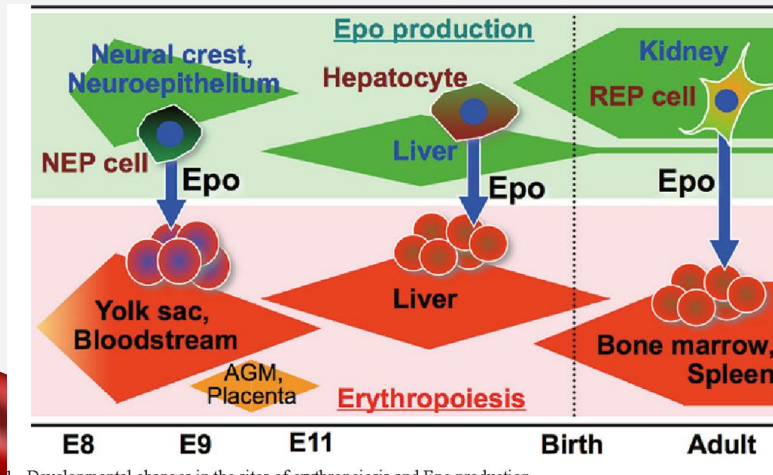
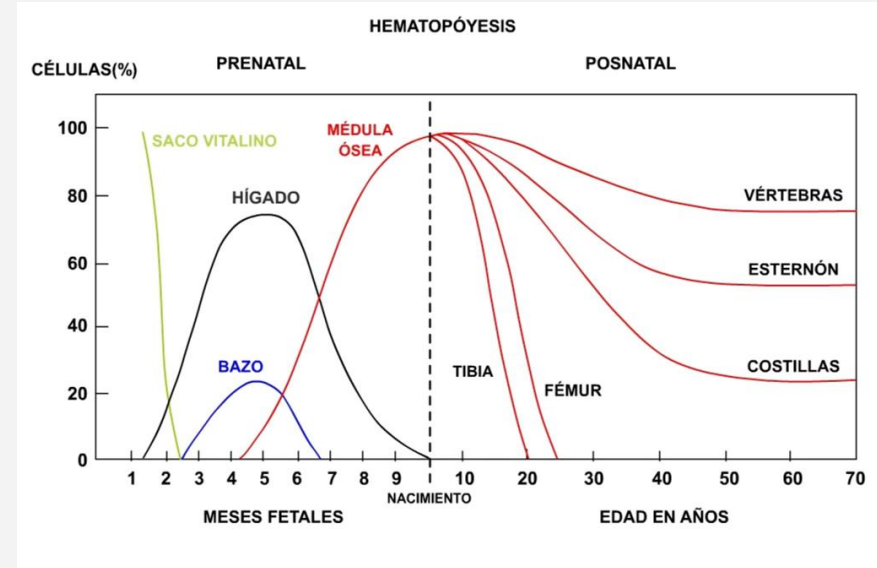
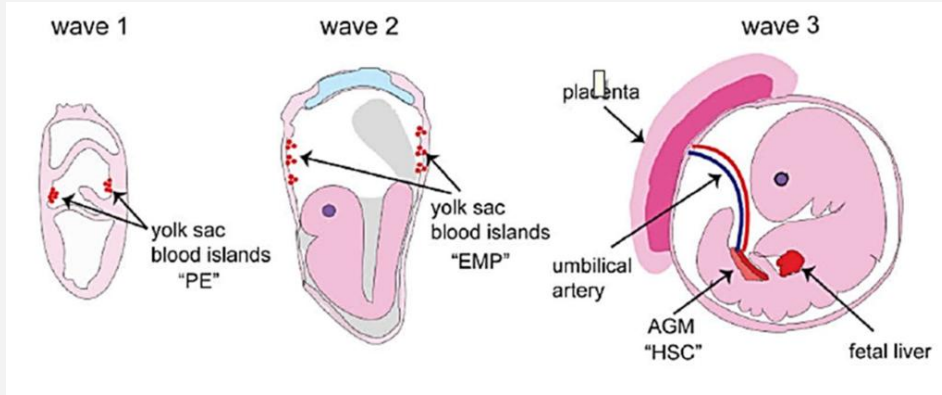
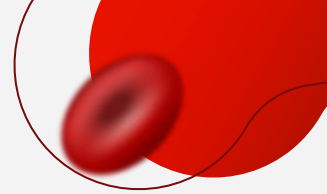
1. Introducción: anemia neonatal



ANEMIA FISIOLÓGICA	ANEMIA DE LA PREMATURIDAD (< 35sg)
<p>Fisiología:</p> <ul style="list-style-type: none">- primeros días → mediada por hemólisis- disminución relativa de Epo- crecimiento somático- expansión del volumen sanguíneo → hemodilución- vida media eritrocitaria más corta <p>Los valores de hematocrito aumentan a lo largo de la gestación</p> <p>Los niveles de Hb descienden:</p> <ul style="list-style-type: none">● en el RNT → 8-12 semanas → 10-11 g/dl● En el RNPT → 6 semanas → 7- 10 g/dl	<p>Padecen una anemia más grave y prolongada</p> <p>Anemia normocítica y normocrómica, con recuento bajo de reticulocitos (hiporregenerativa)</p> <p>Asintomáticos → palidez, escasa ganancia ponderal, hiporreactividad, taquipnea, taquicardia, y problemas para la alimentación</p> <ul style="list-style-type: none">- Extracciones de sangre (frecuentes)- Deficiencia relativa de micronutrientes- Comorbilidades- Crecimiento somático más rápido- Niveles inapropiadamente bajos de EPO (en comparación con RNT)



1. Introducción: eritropoyesis fetal



Developmental changes in the sites of erythropoiesis and Epo production

1. Introducción: transfusiones

Indicación: mejorar la hipoxia tisular debida a la disminución de la masa eritrocitaria

No existe consenso en el umbral de Hb o Hto óptimo de transfusión

*Resultados de dos estudios multicéntricos (ETTNO y TOP trial) → comparan estrategias restrictivas de transfusión frente a estrategias liberales



Conclusiones

- **No diferencias significativas** en la morbimortalidad ni tampoco en el neurodesarrollo a largo plazo
- **Disminución** significativa en el número de transfusiones y sus **efectos adversos**



1. Introducción: agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs)

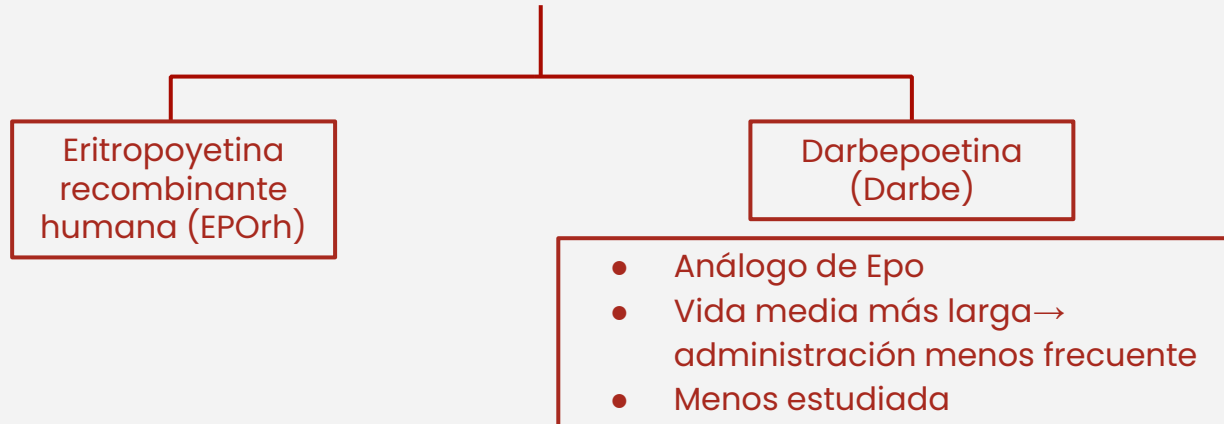
EPO (eritropoyetina) → glicoproteína de 30,4 kD → regulador de producción de eritrocitos



apoptosis de los progenitores eritroides



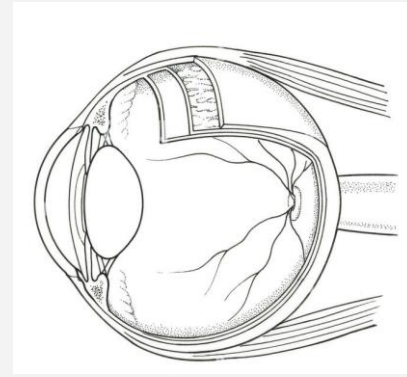
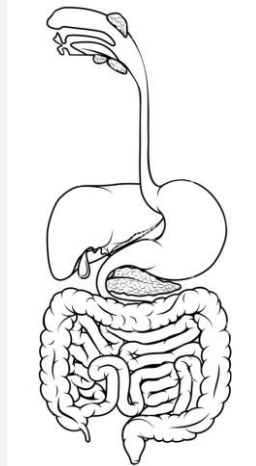
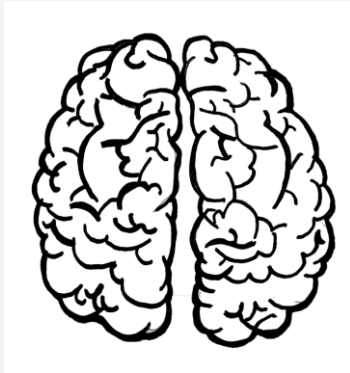
proliferación clonal y diferenciación en normoblastos



1. Introducción: agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs)

Efectos no hematopoyéticos de los AAES:

- Actúa en cerebro especialmente durante el desarrollo → mecanismos de neuroprotección
- Presente en líquidos amniótico, leche y calostro → desarrollo del tracto gastrointestinal
- Inhibe la apoptosis en las células vasculares → regula la angiogénesis
- Efecto antiinflamatorio y antioxidante



1. Introducción: agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs)

Efectos no hematopoyéticos de los AAES:

- Actúa
- Presen
- Inhibe
- Efecto



USO CONTROVERTIDO Y NO ESTANDARIZADO EN LA ANEMIA DE LA PREMATURIDAD

- INDICACIONES
- DOSIS
- INICIO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



Protocolo **actual** en
nuestro servicio

Indicaciones (cuando estabilidad clínica):

- RNPT < 1500g < 31 sg
- RN peso al nacimiento < 1250g

Administración (rhEPO):

- Vía subcutánea (alternando muslos)
- 250-400 UI/kg/dosis, 3 veces por semana (L-X-V)
- Inicio > 7ddv



02

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A



Article

The Role of Erythropoietin in Preventing Anemia in the Premature Neonate

Oana Cristina Costescu ¹, Eugen Radu Boia ^{2,*}, Marioara Boia ¹, Daniela Mariana Cioboata ^{1,3}, Florina Marinela Doandes ¹, Nicoleta Lungu ¹, Mihai Dinu ⁴, Emil Radu Iacob ^{1,5} and Aniko Maria Manea ¹

2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A



Article

The Role of Erythropoietin in Preventing Anemia in the Premature Neonate

Oana Cristina Costescu¹, Eugen Radu Boia^{2,*}, Marioara Boia¹, Daniela Mariana Cioboata^{1,3}, Florina Marinela Doandes¹, Nicoleta Lungu¹, Mihai Dinu⁴, Emil Radu Iacob^{1,5} and Aniko Maria Manea¹

Wang et al. *J Transl Med* (2020) 18:308
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02459-w>

Journal of
Translational Medicine

RESEARCH

Open Access



Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial

Yong Wang^{1†}, Juan Song^{1†}, Huiqing Sun², Falin Xu¹, Kenan Li¹, Chunxia Nie³, Xiaoli Zhang¹, Xirui Peng¹, Lei Xia¹, Ziyun Shen⁴, Xiao Yuan¹, Shan Zhang¹, Xue Ding¹, Yaodong Zhang², Wenqing Kang², Liling Qian⁵, Wenhao Zhou³, Xiaoyang Wang^{1,6}, Xiuyong Cheng⁴ and Changlian Zhu^{1,7,8*}



2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Neonatology

Meta-Analysis

Neonatology 2023;120:566–576
DOI: 10.1159/000530126

Received: October 31, 2022
Accepted: March 7, 2023
Published online: June 27, 2023

Wang et al. *J Transl Med* (2020) 18:308
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02459-w>

Journal of
Translational Medicine



Article
The J
Prem

Oana Cri
Florina M

Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: A Stratified Meta-Analysis

Hendrik S. Fischer Nora J. Reibel Christoph Bühner Christof Dame

Department of Neonatology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

RESEARCH

Open Access



Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial

Yong Wang^{1†}, Juan Song^{1†}, Huiqing Sun², Falin Xu¹, Kenan Li¹, Chunxia Nie³, Xiaoli Zhang¹, Xirui Peng¹, Lei Xia¹, Ziyun Shen⁴, Xiao Yuan¹, Shan Zhang¹, Xue Ding¹, Yaodong Zhang², Wenqing Kang², Liling Qian⁵, Wenhao Zhou⁵, Xiaoyang Wang^{1,6}, Xiuyong Cheng⁴ and Changlian Zhu^{1,7,8*}



2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Neonatology

Meta-Analysis

Neonatology 2023;120:566–576

Received: October 31, 2022

Wang et al. *J Transl Med*
<https://doi.org/10.1186/s12916-023-02898-1>

PMCID: PMC7724553

PMID: [33289818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289818/)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants

S.E. Juul, B.A. Comstock, R. Wadhawan, D.E. Mayock, S.E. Courtney, T. Robinson, K.A. Ahmad, E. Bendel-Stenzel, M. Baserga, E.F. LaGamma, L.C. Downey, R. Rao, N. Fahim, A. Lampland, I.D. Frantz III, J.Y. Khan, M. Weiss, M.M. Gilmore, R.K. Ohls, N. Srinivasan, J.E. Perez, V. McKay, P.T. Vu, J. Lowe, K. Kuban, T.M. O'Shea, A.L. Hartman, and P.J. Heagerty, for the PENUT Trial Consortium*

Yanfang Zhou¹, Naoyang Wang¹, Naoyang Cheng¹, and Changjian Zhu¹

of
ine



[JAMA](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19395). 2020 Dec 8; 324(22): 2324–2327.

Published online 2020 Dec 8. doi: [10.1001/jama.2020.19395](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19395)

Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years After Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants

[Giancarlo Natalucci](#), MD,¹ [Bea Latal](#), MD,² [Brigitte Koller](#), RN,¹ [Christoph Rügger](#), MD,¹ [Beate Sick](#), PhD,³ [Leonhard Held](#), PhD,³ and [Jean-Claude Fauchère](#), MD¹, for the Swiss EPO Neuroprotection Trial Group

Department of Neonatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; Department of Neonatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; Department of Neonatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland



2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A



34 estudios (hasta 2017) →
3643 neonatos

EG < 33 sg
PN: 400-1800g
EPO sc/iv
Tto: 2- 9 sem

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasialeatorizados
- Recién nacidos prematuros < 37 semanas y/o bajo peso < 2500gr
- Calidad de la evidencia → sistema GRADE

31 estudios (hasta 2018) →
1651 neonatos

EG <33 sem (30/31)
PN <1500 (29/31 estudios)
EPO sc/iv

2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Administración **temprana** (< 8 días de vida)



Objetivo 1º: Evaluar la efectividad y la seguridad de AEE VS placebo o ninguna intervención en RNPT **en reducir las transfusiones de hematíes**



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A



Inicio **tardío** (entre 8-28 días de vida)



2. Revisión bibliográfica



Cochrane Database of Systematic Reviews

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Objetivos 2º:

- Revisar subgrupos de **dosis** bajas (≤ 500 IU/kg/week) y altas (> 500 IU/kg/week) de EPO
- **Enterocolitis necrotizante (NEC)**
- **Retinopatía** de la prematuridad
- Resultados **neurológicos** adversos

2.1. Reducir las transfusiones de glóbulos rojos

E

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Uso de 1 o más transfusiones de hematíes (dosis <u>altas</u> y <u>bajas</u> de EPO)	1750 (19 estudios)	69,4%	52,2%	0.79 (0,74, 0,85)	BAJA



En el análisis por subgrupos, tanto las **dosis altas** como las **dosis bajas** de EPO reducen significativamente la proporción de niños que reciben una o más transfusiones

Volumen total (mL/kg) de sangre transfundida	-6,82 mL/kg/RN (-11,52, -2.11)
Nº de transfusiones	-0,57/RN (-0,68,-0,45)
Nº de donantes (entre los pacientes transfundidos)	-0,54/RN (-0,89, -0,20)

2.1. Reducir las transfusiones de glóbulos rojos



Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Uso de 1 o más transfusiones de hematíes (<u>dosis altas y bajas de EPO</u>)	1202 (21 estudios)	60,3%	42,5%	0,72 (0,65, 0,79)	MUY BAJA



En el análisis por subgrupos, tanto las **dosis altas** como las **dosis bajas** de EPO reducen significativamente la proporción de niños que reciben una o más transfusiones

Volumen total (mL/kg) de sangre transfundida	-1.61 mL/kg/RN (-5,78, 2,57)
Nº de transfusiones	-0,22 (-0,38, -0,06)
Nº de donantes (entre los pacientes transfundidos)	0,45 (0,20, 0,69)

2.1. Reducir las transfusiones de glóbulos rojos

Ensayo clínico **no aleatorizado**

Neonatos con **niveles bajos de EPO** en 1º ddv

Evaluar el efecto de la **EPO precoz**

ANEMIA

TRANSFUSIONES



Article
The Role of Erythropoietin in Preventing Anemia in the Premature Neonate

Oana Cristina Costescu¹, Eugen Radu Boia^{2,*}, Marioara Boia¹, Daniela Mariana Cioboata^{1,3}, Florina Marinela Doandes¹, Nicoleta Lungu¹, Mihai Dinu⁴, Emil Radu Iacob^{1,3} and Aniko Maria Manea¹

EPO 1º ddv < 4,3m U/ml

Dosis: **500 U/Kg**
durante las primeras 4 sem (día 2, 4, 7, 14, 21, 28)

EPO 1er ddv > 4,3m U/ml

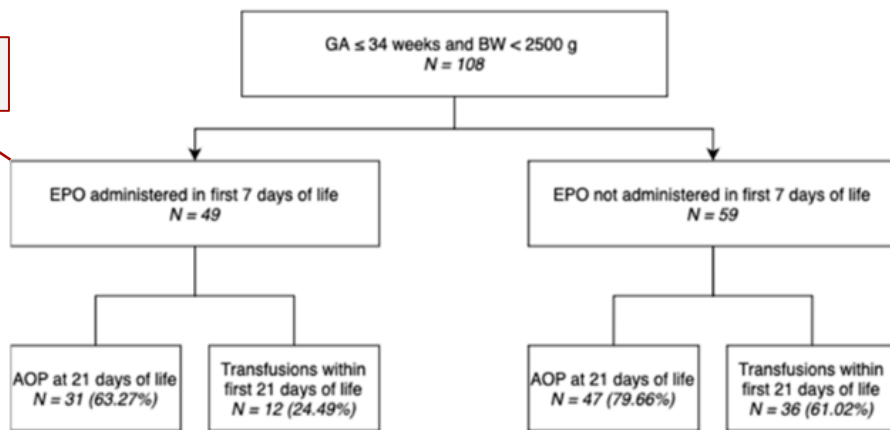


Figure 1. Distribution of neonates included in the study.

2.1. Reducir las transfusiones de glóbulos rojos

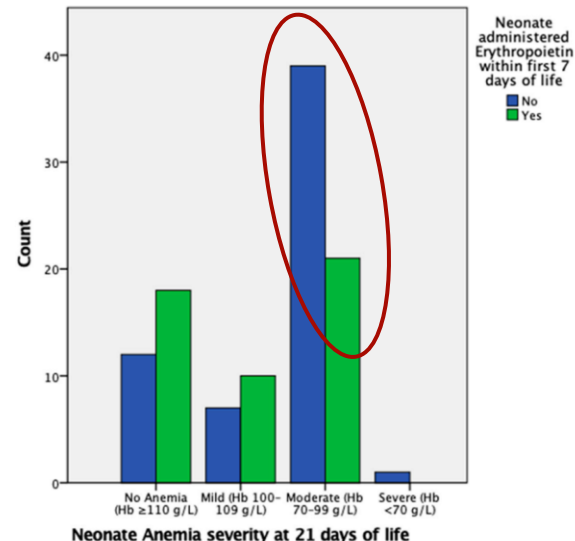


Article

The Role of Erythropoietin in Preventing Anemia in the Premature Neonate

Oana Cristina Costescu ¹, Eugen Radu Boia ^{2,*}, Marioara Boia ¹, Daniela Mariana Cioboata ^{1,3}, Florina Marinela Doandes ¹, Nicoleta Lungu ¹, Mihai Dinu ⁴, Emil Radu Iacob ^{1,5} and Aniko Maria Manea ¹

Resultado	Control (no tratamiento)	EPO	OR (IC 95%)	p valor
Anemia (cualquier grado)	79,7%	63,3%	0,44 (0,19, 1,04)	0,061
Anemia (moderada)	66,1%	42,9%	0,36 (0,15, 0,89)	<0,05
Transfusiones durante las 3 primeras semanas de vida	61%	24,5%	0,21 (0,09, 0,48)	<0,001



2.2. Prevenir la enterocolitis necrotizante (NEC)

E

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Enterocolitis necrotizante (cualquier estadio)	2639 (15 estudios)	8,4%	5.7%	0,69 (0,62-0,91)	MODERADO

L

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Enterocolitis necrotizante (cualquier estadio)	656 (6 estudios)	5,2%	4,5%	0,88 (0,45 - 1,70)	MODERADO

2.2. Prevenir la enterocolitis necrotizante (NEC)

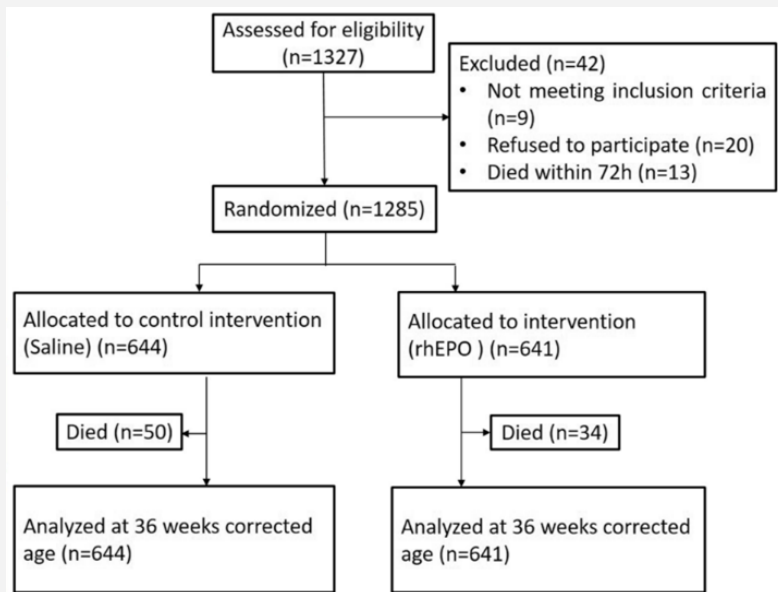
Ensayo clínico aleatorizado → RNPT \leq 32 sg → Evaluar el efecto de la **EPO precoz** → **NEC a las 36 semanas** de EG

RESEARCH

Open Access

Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial

Yong Wang^{1†}, Juan Song^{1†}, Huiqing Sun², Falin Xu¹, Kenan Li¹, Chunxia Nie³, Xiaoli Zhang¹, Xirui Peng¹, Lei Xia¹, Ziyun Shen⁴, Xiao Yuan¹, Shan Zhang¹, Xue Ding¹, Yaodong Zhang², Wenqing Kang², Liling Qian⁵, Wenhao Zhou⁵, Xiaoyang Wang^{1,6}, Xiuyong Cheng⁴ and Changlian Zhu^{1,7,8*}



Dosis: **500 U/Kg iv a días alternos durante 2 semanas**
→ inicio primeras 72 horas de vida

2.2. Prevenir la enterocolitis necrotizante (NEC)

Ensayo clínico aleatorizado → RNPT ≤ 32 sg → Evaluar el efecto de la EPO precoz → **NEC a las 36 semanas** de EG

RESEARCH

Open Access

Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial

Yong Wang^{1†}, Juan Song^{1†}, Huiqing Sun², Falin Xu¹, Kenan Li¹, Chunxia Nie³, Xiaoli Zhang¹, Xirui Peng¹, Lei Xia¹, Ziyun Shen⁴, Xiao Yuan¹, Shan Zhang¹, Xue Ding¹, Yaodong Zhang², Wenqing Kang², Liling Qian⁵, Wenhao Zhou⁵, Xiaoyang Wang^{1,6}, Xiuyong Cheng⁴ and Changlian Zhu^{1,7,8*}

Resultado	Control (no tratamiento)	EPO	p valor
NEC (cualquier estadio)	17,1%	12%	0,010
NEC confirmada (estadios II y III)	5,4%	3%	0,027

2.2. Prevenir la enterocolitis necrotizante (NEC)

Ensayo clínico aleatorizado → RNPT \leq 32 sg → Evaluar el efecto de la EPO precoz → **NEC a las 36 semanas** de EG

RESEARCH

Open Access

Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial

Yong Wang^{1†}, Juan Song^{1†}, Huiqing Sun², Falin Xu¹, Kenan Li¹, Chunxia Nie³, Xiaoli Zhang¹, Xirui Peng¹, Lei Xia¹, Ziyun Shen⁴, Xiao Yuan¹, Shan Zhang¹, Xue Ding¹, Yaodong Zhang², Wenqing Kang², Liling Qian⁵, Wenhao Zhou⁵, Xiaoyang Wang^{1,6}, Xiuyong Cheng⁴ and Changlian Zhu^{1,7,8*}

Resultado	Control (no tratamiento)	EPO	p valor
NEC (cualquier estadio)	17,1%	12%	0.010
NEC confirmada (estadios II y III)	5,4%	3%	0,027

RNPT < 28 sg	17%	3,5%	0.019
------------------------	-----	------	--------------

2.3. Retinopatía de la prematuridad (ROP)

E

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
ROP (cualquier estadio)	2185 (11 estudios)	23%	20,9%	0,92 (0,79 - 1,08)	
ROP (Estadio 3 o <)	1283 (8 estudios)	5,3%	6,5%	1,24 (0,81- 1,90)	ALTA

L

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

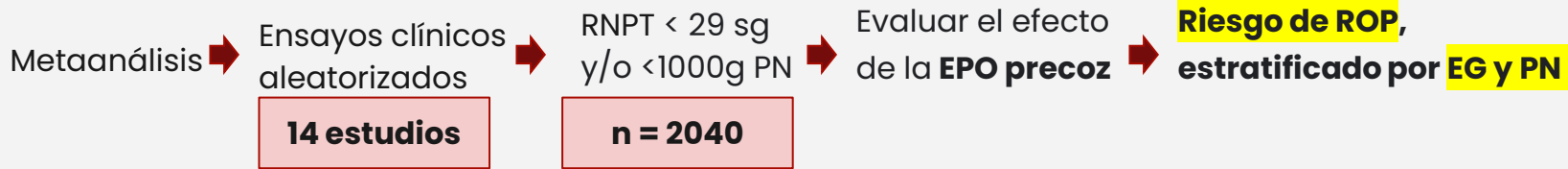
Aher SM, Ohlsson A

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
ROP (cualquier estadio)	404 (3 estudios)	32,8%	40,2%	1,27 (0,99 - 1,64)	MUY BAJA
ROP (Estadio 3 o <)	442 (3 estudios)	6,3%	10,9%	1,73 (0,92 - 3,24)	MUY BAJA

2.3. Retinopatía de la Prematuridad (ROP)

Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: A Stratified Meta-Analysis

Hendrik S. Fischer Nora J. Reibel Christoph Bührer Christof Dame
Department of Neonatology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany



Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
ROP estadio ≥ 3 en neonatos < 29 sg	2018 (13 estudios)	7,6%	8,6%	1.13 (0,84 - 1,53)	MODERADA
ROP estadio ≥ 3 en neonatos < 1000g PN	1437 (13 estudio)	9,6%	11,7%	1.22 (0,90-1,65)	MODERADA
ROP (cualquier estadio) en neonatos < 29 sg	2009 (13 estudios)	44,5%	42,8%	0.96 (0,88-1,05)	ALTA
ROP (cualquier estadio) en neonatos < 1000g	1433 (12 estudios)	55,5%	53,9%	0.97 (0,90-1,06)	ALTA

2.4. Neuroprotección

E

Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM

- Resultados intrahospitalarios:

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Hemorragia intraventricular (grado III y IV)	1460 (8 estudios)	11,1%	6,7%	0,60 (0,43, 0,85)	MODERADA
Leucomalacia periventricular (LPV)	1469 (6 estudios)	11,1%	7,1%	0,66 (0,48, 0,42)	MODERADA

L

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants (Review)

Aher SM, Ohlsson A

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Hemorragia intraventricular (cualquier grado)	454 (4 estudios)	12,4%	11%	0,87 (0,53, 1,42)	
Leucomalacia periventricular	145 (1 estudio)	1,4%	6.8%	4,8 (0,5-7, 40)	

2.4. Neuroprotección



Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Aher SM

- Resultados a medio-largo plazo:
 - Resultados a los 18-24 meses EC:

Resultado	n	Control (no tratamiento)	EPO	RR (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
Cualquier daño neurológico	1130 (4 estudios)	21%	12.8%	0.62 (0.48, 0.80)	BAJA
Bayley-II IDM < 70 (retraso del desarrollo grave)	1071 (4 estudios)	15.2%	8.2%	0.55 (0.39, 0.77)	BAJA
PCI	1172 (6 estudios)	7%	5%	0.72 (0.46, 1.13)	ALTA

- Resultados a los 3,5-4 años:

Resultado	n	Control (no tratamiento) X +/- DS	EPO X +/- DS	Diferencia de la media (IC 95%)	Calidad evidencia (GRADE)
WPPSI-III FSIQ*	38 (1 estudio)	79.2 +/- 18.5	89.6 +/- 19.2	10.42 (-1.96, 22.8)	BAJA

*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - 3rd Edition Full-Scale Intelligence Quotient

2.4. Neuroprotección

JAMA. 2020 Dec 8; 324(22): 2324–2327.
Published online 2020 Dec 8. doi: [10.1001/jama.2020.19395](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19395)

PMCID: PMC7724553
PMID: [33289818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289818/)

Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years After Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants

Giancarlo Natalucci, MD,¹ Bea Latal, MD,² Brigitte Koller, RN,¹ Christoph Rüggeger, MD,¹ Beate Sick, PhD,³ Leonhard Held, PhD,³ and Jean-Claude Fauchère, MD¹, for the Swiss EPO Neuroprotection Trial Group

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico

RNPT < 32 sg

n = 448

n = 345

Evaluar el efecto de la **EPO profiláctica precoz (a dosis altas) vs placebo**

3000 UI/kg iv vs salino administrado a las 3, 12-18, 36-42 h postnatales

Neurodesarrollo y crecimiento a los 5 años de edad

No diferencias estadísticamente significativas en los resultados del desarrollo neurológico

A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants

S.E. Juul, B.A. Comstock, R. Wadhawan, D.E. Mayock, S.E. Courtney, T. Robinson, K.A. Ahmad, E. Bendel-Stenzel, M. Baserga, E.F. LaGamma, L.C. Downey, R. Rao, N. Fahim, A. Lampland, I.D. Frantz III, J.Y. Khan, M. Weiss, M.M. Gilmore, R.K. Ohls, N. Srinivasan, J.E. Perez, V. McKay, P.T. Vu, J. Lowe, K. Kuban, T.M. O'Shea, A.L. Hartman, and P.J. Heagerty, for the PENUT Trial Consortium*

2.4. Neuroprotección

Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years After Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants

[Giancarlo Natalucci](#), MD,¹ [Bea Latal](#), MD,² [Brigitte Koller](#), RN,¹ [Christoph Rüdiger](#), MD,¹ [Beate Sick](#), PhD,³ [Leonhard Held](#), PhD,³ and [Jean-Claude Fauchère](#), MD¹, for the Swiss EPO Neuroprotection Trial Group

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico

RNPT < 32 sg

n = 448

n = 345

Evaluar el efecto de la **EPO profiláctica precoz (a dosis altas) vs placebo**

3000 UI/kg iv vs salino administrado a las 3, 12-18, 36-42 h postnatales

Neurodesarrollo y crecimiento a los 5 años de edad

No diferencias estadísticamente significativas en los resultados del desarrollo neurológico

A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants

S.E. Juul, B.A. Comstock, R. Wadhawan, D.E. Mayock, S.E. Courtney, T. Robinson, K.A. Ahmad, E. Bendel-Stenzel, M. Baserga, E.F. LaGamma, L.C. Downey, R. Rao, N. Fahim, A. Lampland, I.D. Frantz III, J.Y. Khan, M. Weiss, M.M. Gilmore, R.K. Ohls, N. Srinivasan, J.E. Perez, V. McKay, P.T. Vu, J. Lowe, K. Kuban, T.M. O'Shea, A.L. Hartman, and P.J. Heagerty, for the PENUT Trial Consortium*

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico

RNPT 24 - 27+6 sg

n = 941

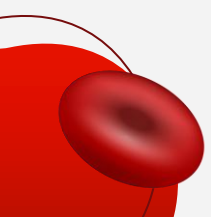
n = 741

Evaluar el efecto de la **EPO profiláctica precoz (a dosis altas) vs placebo**

1000 UI/kg iv 1º ddv cada 48 h hasta 6 dosis, luego 400 UI/kg sc 3 veces por semana hasta la 32 sem EPM

Muerte o daño neurológico grave a las 22-26 meses EPM

No diferencias estadísticamente significativas en la incidencia





03

CONCLUSIONES

- La administración precoz de EPO reduce el uso de transfusiones, su volumen y posiblemente la exposición a diferentes donantes → importancia clínica limitada
- La administración tardía de EPO reduce el uso de transfusiones, pero no el volumen total transfundido ni la exposición a donantes
- **No hay un aumento significativo en la incidencia de retinopatía** del prematuro con el uso de EPO, aunque la evidencia científica es alta sólo para la EPO precoz
- EL uso de EPO precoz profiláctica **podría disminuir** la incidencia de NEC, hemorragia intraventricular y Leucomalacia periventricular en niños de alto riesgo
- Resultados prometedores pero contradictorios relacionados con el efecto neuroprotector de la EPO precoz
- Actualmente **no se recomienda** la administración **de rutina** de EPO, pero puede valorarse en los prematuros de mayor riesgo → **actualización del protocolo**

The background features several stylized red blood cells. Each cell is depicted as a red, biconcave disc with a darker red center, surrounded by a thin white outline. They are scattered across the page, with some partially cut off by the edges.

04

BIBLIOGRAFÍA

1. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ;1(1): CD004868
2. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ;2(2): CD004863
3. Costescu OC, Boia ER, Boia M, Cioboata DM, Doandes FM, Lungu N, et al. The Role of Erythropoietin in Preventing Anemia in the Premature Neonate. *Child Basel Switz.* 2023; 10(12): 1843
4. Fischer HS, Reibel NJ, Bühler C, Dame C. Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: A Stratified Meta-Analysis. *Neonatology.* 2023; 120(5): 566-76
5. German KR, Juul SE. Neonatal Anemia. *Curr Pediatr Rev.* 2023; 19(4): 388-94
6. Natalucci G, Latal B, Koller B, Rügger C, Sick B, Held L, et al. Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years After Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. *JAMA.* 2020; 324(22): 2324-7
7. Wang Y, Song J, Sun H, Xu F, Li K, Nie C, et al. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 308
8. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020; 13(3): 147-51



Uso de la EPO en la anemia del prematuro

Un tema controvertido

Alejandra García Montoya - R2

alpeframa@gmail.com

Hospital General Universitario Dr. Balmis