



ORIGINAL

Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro?

J. Figueras-Aloy^{a,*}, E. Álvarez-Domínguez^a, M. Morales-Ballus^b,
M.D. Salvia-Roiges^a y G. Moretones-Suñol^a

^aServicio de Neonatología, ICGON, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Oftalmología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 21 de enero de 2010; aceptado el 19 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 15 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Prematuridad;
Eritropoyetina;
Hierro;
Retinopatía del
prematuro

Resumen

Introducción: La eritropoyetina (EPO) estimula la angiogénesis y podría favorecer la retinopatía del prematuro (ROP). El objetivo fue determinar si la EPO más hierro (Fe) administrada a partir del quinto día de vida era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP y su gravedad.

Pacientes y métodos: 718 prematuros supervivientes con peso al nacer (PN) ≤ 1.500 g o edad gestacional (EG) ≤ 32 semanas (y 6 días), ingresados entre 2001 y 2008. Los objetivos de SaO₂ durante estos años fueron mantenerla entre el 88 y el 93%. El tratamiento con EPO se inició a los 5–7 días de vida, a 250 UI/kg/3 veces a la semana vía subcutánea, asociada a Fe 5–6 mg/kg/día, hasta las 34 semanas de edad corregida o el alta.

Resultados: 493 prematuros (68,7%) no presentaron ROP, 139 (19,4%) tuvieron una ROP grado 1, 50 (7,0%) una grado 2 y 36 (5,0%) una grado 3. 27 precisaron láser. Una mayor gravedad de la ROP se asoció con menor PN y EG, más patología neonatal y mayor agresividad terapéutica (duración de la oxigenoterapia o ventiloterapia, número de transfusiones de hematíes). Los factores de riesgo asociados de manera independiente y significativa con la presencia de cualquier estadio de ROP fueron: menor PN, ausencia de cesárea, administración de EPO y necesidad de transfusión de hematíes. La administración de EPO aumentó 2,4 veces el riesgo de ROP, pero la influencia de la EPO sólo se observó en la aparición de ROP grado 1 (*odds ratio*: 5,50).

Conclusiones: La administración de EPO+Fe se asocia y quizás favorece la aparición de ROP grado 1.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es (J. Figueras-Aloy).

KEYWORDS

Prematurity;
Erythropoietin;
Iron;
Retinopathy of
prematurity

Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity?

Abstract

Introduction: Erythropoietin (EPO) stimulates angiogenesis and may favour the appearance of retinopathy of prematurity (ROP). The objective was to determine if EPO+Fe administered from the 5th day of life could be an independent risk factor for ROP appearance and its severity.

Patients and method: The study included 718 preterm newborns with a birth weight $\leq 1,500$ g or a gestational age ≤ 32 weeks (and 6 days), admitted between 2001 and 2008. During these years, the target SaO₂ was between 88% and 93%. EPO treatment began at 5–7 days of life, with a dose of 250 UI/Kg, 3 times a week, subcutaneously, together with Fe, 5–6 mg/kg/day, both until 34 weeks of corrected age or discharge.

Results: A total of 493 preterms (68.7%) did not have ROP, 139 (19.4%) had a grade 1 ROP, 50 (7.0%) a grade 2 ROP and 36 (5.0%) a grade 3 ROP. Laser therapy was required by 27 severe ROP was associated with lower birth weight and gestational age, more neonatal morbidity and a more aggressive treatment (duration of oxygen supplements or mechanical ventilation, number of blood transfusions). Risk factors independently and significantly associated with any ROP grade were: lower birth weight, no caesarean section, EPO administration and need for blood transfusion. EPO administration increased the risk of ROP by 2.4, but this only happened in case of grade 1 ROP (OR: 5.50).

Conclusions: EPO+Fe administration is associated and perhaps stimulates the appearance of grade 1 ROP.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los datos de varios estudios epidemiológicos¹⁻⁵ han mostrado una incidencia elevada de retinopatía del prematuro (ROP), si bien se ha mantenido estable desde la mitad de los 1980⁶. Como factores de riesgo implicados en la aparición de una ROP se conocen la baja edad gestacional (EG) o peso de nacimiento (PN), la oxigenoterapia excesiva o con fluctuaciones de la PaO₂, la sepsis, un elevado número de transfusiones de sangre, las apneas con bradicardia, y la presencia de episodios de hipercarbia e hipocarbia^{7,8}. Está en discusión el papel que puede jugar la administración de suplementos de hierro (Fe)⁹, corticoides postnatales¹⁰ y de eritropoyetina (EPO), siempre asociada a hierro, en la aparición y/o gravedad de la ROP. En metaanálisis recientes de prematuros que recibían EPO antes de los 8 días de vida para reducir la necesidad de repetidas transfusiones sanguíneas se encontró que la EPO era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de ROP¹¹ y de ROP grave¹² (con necesidad de fotocoagulación láser de la retina), mientras que otros metaanálisis no encontraban diferencias en la ROP si se administraba después del octavo día de vida^{13,14}.

La EPO es una hormona segregada por el hígado fetal y subsecuentemente por el riñón adulto con efectos pleiotrópicos, incluyendo estimulación de la eritropoyesis en la médula ósea al favorecer la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, la inhibición de la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, y la regulación de la angiogénesis. Ésta es promovida in vivo e in vitro, mostrando el mismo potencial angiogénico sobre las células endoteliales que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La expresión de la EPO depende de la PaO₂, muy similar al VEGF, y ambos están regulados por un factor inducible por la hipoxia.

La EPO es necesaria para el desarrollo de la retina¹⁵. El receptor de la EPO está presente en la retina del feto humano en desarrollo, particularmente en la región de mitosis activa, y aumenta en respuesta a la isquemia. La cantidad de VEGF expresada en la retina se correlaciona con la progresión de la vascularización anormal. La adición de EPO puede causar un nivel umbral de factores angiogénicos que conduzca a una vascularización anormal y aparición de ROP. Los estudios en animales sugieren que el momento de administración de la EPO es crítico, ya que parece tener un papel protector durante la fase 1 de la ROP, mientras que puede exacerbar la neovascularización si se administra durante la fase proliferativa de la ROP¹⁶. También se ha establecido recientemente que unos valores bajos de IGF-1 pueden contribuir al desarrollo de la ROP^{17,18} y a una paralela frenación del crecimiento del perímetro craneal¹⁹, mientras que unos buenos valores posnatales de IGF-1 y un correcto crecimiento posnatal (ganancia de peso) son factores que protegen para el desarrollo de ROP y pueden ser usados para predecir más específicamente qué niños desarrollarán ROP²⁰⁻²⁴.

El objetivo de este estudio fue determinar si la EPO, siempre asociada a hierro, administrada precozmente (a partir del quinto día de vida) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP y su gravedad.

Pacientes y métodos

En el presente estudio, observacional y retrospectivo, se seleccionaron todos los prematuros supervivientes con PN ≤ 1.500 g o EG ≤ 32 semanas (y 6 días), ingresados durante los años 2001 a 2008 en el Hospital Clínic de Barcelona. Durante este tiempo sobrevivieron 721 niños, de los cuales

en 718 se disponía de todos los datos médicos, incluido el fondo de ojo. Al inicio del estudio la EPO se administró a todos los casos, y durante el estudio no hubo grandes cambios en el equipo médico ni en los tratamientos, salvo la reducción de la indicación de EPO a mediados del 2003 como tratamiento estándar sólo para los RN de ≤ 30 semanas (y 6 días) de EG o ≤ 1.250 g de PN. No había cambiado el protocolo de transfusión ni el de los objetivos de la SaO₂ (88–93%). Se recogieron los datos demográficos (PN, EG, sexo, restricción de crecimiento intrauterino con PN por debajo del percentil 3 para la EG); perinatales (gestación múltiple, diabetes materna, preeclampsia, corticoides prenatales, cesárea, reanimación energética en sala de partos y puntuación de Apgar a los 5 min <6); incidencia de los principales marcadores de morbilidad (duración de la oxigenoterapia y ventiloterapia, enfermedad de la membrana hialina, escape aéreo, apneas primarias, persistencia del ductus arterioso, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular,

sepsis precoz y tardía, insuficiencia renal aguda, hemorragias, hipotensión arterial, trombopenia, hiperglucemia, hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia); tratamiento con EPO (inicio a los 5–7 días de vida; dosis 250 UI/kg/3 veces a la semana vía subcutánea, asociada a Fe 5–6 mg/kg/día, hasta las 34 semanas de edad corregida o el alta), y número de transfusiones recibidas e incidencia de la ROP (ROP de cualquier estadio y ROP umbral que requirió láser). Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Clínic de Barcelona.

El tratamiento estadístico incluyó el estudio descriptivo de cada variable en función de la presencia y gravedad de la ROP, y del tratamiento con EPO. Como este tratamiento no se administró de manera aleatorizada, el uso de EPO podría haber estado condicionado por diferentes circunstancias (p. ej., período, grado de inmadurez, patología asociada). Por ello, para evitar atribuir a la EPO lo que podría deberse a otras variables, se estableció una puntuación de propensión

Tabla 1 Análisis de las variables según la presencia y gravedad de la retinopatía del prematuro (ROP)

RN vivos al alta	No ROP	ROP I	ROP II	ROP III	p
n (718)	493 (68,7%)	139 (19,4%)	50 (7,0%)	36 (5,0%)	–
PN (g)	1.222 ± 247 (420–2.055)	975 ± 201 (560–1.615)	892 ± 250 (480–1.670)	848 ± 186 (420–1.320)	< 0,001
EG (semanas)	29,8 ± 1,97 (24–37)	27,7 ± 1,86 (24–32)	27,8 ± 2,20 (25–33)	26,5 ± 2,16 (23–32)	< 0,001
Sexo varón (%)	263 (53,3)	71 (51,1)	26 (52,0)	24 (66,7)	0,397 ns
CIR (%)	110 (22,3)	31 (22,3)	18 (36,0)	7 (19,4)	0,408 ns
Múltiple (%)	215 (43,6)	42 (30,2)	18 (36,0)	15 (41,7)	0,116 ns
Diabetes (%)	29 (5,9)	10 (7,2)	1 (2,0)	1 (2,8)	0,351 ns
Preeclampsia (%)	109 (22,1)	26 (18,7)	13 (26,0)	5 (13,9)	0,446 ns
Corticoides prenatales (%)	418 (88,6)	127 (94,1)	46 (92,0)	32 (88,9)	0,948 ns
Cesárea (%)	353 (73,1)	90 (66,2)	36 (72,0)	22 (61,1)	0,102 ns
Reanimación (%)	69 (14,5)	39 (28,9)	15 (31,3)	16 (44,4)	< 0,001
Apgar 5 min ≤ 6 (%)	25 (5,2)	11 (8,0)	1 (2,1)	5 (14,3)	0,137 ns
Sepsis precoz (%)	20 (4,1)	9 (6,5)	2 (4,0)	1 (2,8)	0,907 ns
Sepsis tardía (%)	72 (14,6)	46 (33,1)	19 (38,0)	17 (47,2)	< 0,001
EMH (%)	170 (34,5)	66 (47,5)	28 (56,0)	23 (63,9)	< 0,001
Escape aéreo (%)	6 (1,2)	3 (2,2)	3 (6,0)	4 (11,1)	< 0,001
Crisis apnea (%)	164 (33,3)	69 (49,6)	20 (40,0)	18 (50,0)	0,003
Ductus (%)	86 (17,4)	49 (35,3)	12 (24,0)	20 (55,6)	< 0,001
ECN (%)	7 (1,4)	3 (2,2)	3 (6,0)	4 (11,1)	< 0,001
HIV (%)	47 (9,5)	20 (14,4)	7 (14,0)	3 (8,3)	0,401 ns
LMPV (%)	12 (2,4)	2 (1,4)	2 (4,0)	0	0,598 ns
IRA (%)	9 (1,8)	6 (4,3)	2 (4,0)	6 (16,7)	< 0,001
Hemorragia (%)	9 (1,8)	4 (2,9)	1 (2,0)	1 (2,8)	0,583 ns
Hipotensión (%)	43 (8,7)	18 (12,9)	12 (24,0)	10 (27,8%)	< 0,001
Trombopenia	58 (11,8)	18 (12,9)	11 (22,0)	7 (19,4)	0,038
Hiperglucemia (%)	73 (14,8)	37 (26,6)	18 (36,0)	14 (38,9)	< 0,001
Hipernatremia (%)	8 (1,6)	9 (6,5)	5 (10,0)	5 (13,9)	< 0,001
Hiponatremia (%)	88 (17,8)	48 (34,5)	15 (30,0)	18 (50,0)	< 0,001
Hipocalcemia (%)	9 (1,8)	2 (1,4)	2 (4,0)	2 (5,6)	0,136 ns
DBP (%)	27 (5,5)	19 (13,7)	8 (16,0)	13 (36,1)	< 0,001
Duración O ₂ (días)	3,6 ± 11,0 (0–122)	7,1 ± 13,30 (0–73)	11,6 ± 16,3 (0–67)	21,0 ± 27,6 (0–105)	< 0,001
Días ventilación	1,3 ± 2,63 (0–22)	2,0 ± 3,41 (0–17)	4,5 ± 6,91 (0–44)	8,4 ± 11,40 (0–44)	< 0,001
EPO (%)	246 (49,9)	129 (92,8)	40 (80,0)	31 (86,1)	< 0,001
Transfusión hematíes (%)	55 (11,2)	46 (33,1)	22 (44,0)	23 (63,9)	< 0,001

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EMH: enfermedad de la membrana hialina; EPO: eritropoyetina; HIV: hemorragia intraventricular; IRA: insuficiencia renal aguda; LMPV: leucomalacia periventricular; PN: peso al nacer; RN: recién nacidos.

(propensity score) para la administración de EPO²⁵. Esta puntuación se obtuvo con un modelo de regresión logística que incluía las variables demográficas que en el análisis bivariado se asociaron con la EPO ($p < 0,3$) y no se consideraron covariables o confusoras. Las covariables son las variables probablemente relacionadas con la ROP a una $p \leq 0,1$ en el análisis bivariado, mientras que las confusoras son las variables que al mismo tiempo tienen una $p < 0,3$ en los niños clasificados según el fármaco (EPO) y la evolución (ROP). Las variables entradas en el modelo de regresión logística incluían las covariables, las variables potencialmente confusoras y la puntuación de propensión.

Resultados

Se obtuvieron los datos de 718 niños con $PN \leq 1.500$ g o $EG \leq 32$ semanas, atendidos entre 2001 y 2008, y que disponían de registros médicos completos; 493 (68,7%) no presentaron ROP, 139 (19,4%) tuvieron una ROP grado 1, 50 (7,0%) una ROP grado 2 y 36 (5,0%) una ROP grado 3; 27 precisaron láser. Por lo tanto, un 12% presentó una «ROP significativa» (grado 2 o superior).

La tabla 1 muestra los valores de las variables según la presencia y gravedad de la ROP. Puede observarse claramente que una mayor gravedad de la ROP se asocia con más inmadurez (menor PN y EG), con más patología neonatal

Tabla 2 Análisis bivariable de las variables consideradas y el tratamiento con eritropoyetina (EPO) o la presencia de retinopatía del prematuro (ROP)

RN vivos al alta	EPO+Fe		p	ROP		p
	No	Sí		No	Sí	
n (718)	272 (37,9%)	446 (62,1%)	–	493(68,7%)	225(31,3%)	–
Período			<0,001			0,516
2001–2003	37 (14,7)	215 (85,3)		170 (67,5)	82 (32,5)	
2004–2006	159 (55,2)	129 (44,8)		210 (72,9)	78 (27,1)	
2007–2008	76 (42,7)	102 (57,3)		113 (63,5)	65 (36,5)	
PN (g)	1.320 ± 222	1019 ± 235	<0,001	1.223 ± 247	937 ± 216	<0,001
EG	30,7 ± 1,55	28,1 ± 2,01	<0,001	29,8 ± 1,97	27,5 ± 2,03	<0,001
Sexo varón (%)	149 (54,8)	235 (52,7)	0,586	263 (53,3)	121 (53,8)	0,915
CIR (%)	75 (27,6)	91 (20,4)	0,027	110 (22,3)	56 (24,9)	0,448
Múltiple (%)	119 (43,8)	171 (38,3)	0,152	215 (43,6)	75 (33,3)	0,009
Diabetes (%)	13 (4,8)	28 (6,3)	0,402	29 (5,9)	12 (5,3)	0,769
Preeclampsia (%)	70 (25,7)	83 (18,6)	0,024	109 (22,1)	44 (19,6)	0,439
Corticoides prenatales (%)	231 (88,8)	392 (90,5)	0,947	418 (88,6)	205 (92,8)	0,604
Cesárea (%)	192 (71,9)	309 (70,5)	0,699	353 (73,1)	148 (66,7)	0,081
Reanimación (%)	26 (9,9)	113 (26,1)	<0,001	69 (14,5)	70 (32,0)	<0,001
Apgar 5 min ≤ 6 (%)	10 (3,8)	32 (7,3)	0,053	25 (5,2)	17 (7,7)	0,193
Sepsis precoz (%)	8 (2,9)	24 (5,4)	0,125	20 (4,1)	12 (5,3)	0,442
Sepsis tardía (%)	16 (5,9)	138 (30,9)	<0,001	72 (14,6)	82 (36,4)	<0,001
EMH (%)	60 (22,1)	227 (50,9)	<0,001	170 (34,5)	117 (52,0)	<0,001
Escape aéreo (%)	1 (0,4)	15 (3,4)	0,008	6 (1,2)	10 (4,4)	0,007
Crisis apnea (%)	76 (27,9)	195 (43,7)	<0,001	164 (33,3)	107 (47,6)	<0,001
Ductus (%)	29 (10,7)	138 (30,9)	<0,001	86 (17,4)	81 (36,0)	<0,001
ECN (%)	3 (1,1)	14 (3,1)	0,082	7 (1,4)	10 (4,4)	0,013
HIV (%)	22 (8,1)	55 (12,3)	0,075	47 (9,5)	30 (13,3)	0,127
LMPV (%)	3 (1,1)	13 (2,9)	0,111	12 (2,4)	4 (1,8)	0,581
IRA (%)	1 (0,4)	22 (4,9)	0,001	9 (1,8)	14 (6,2)	0,002
Hemorragia (%)	2 (0,7)	13 (2,9)	0,048	9 (1,8)	6 (2,7)	0,465
Hipotensión (%)	11 (4,0)	72 (16,1)	<0,001	43 (8,7)	40 (17,8)	<0,001
Trombopenia	27 (9,9)	67 (15,0)	0,05	58 (11,8)	36 (16,0)	0,119
Hiperglucemia (%)	20 (7,4)	122 (27,4)	<0,001	73 (14,8)	69 (30,7)	<0,001
Hipernatremia (%)	0	27 (6,1)	<0,001	8 (1,6)	19 (8,4)	<0,001
Hiponatremia (%)	37 (13,6)	132 (29,6)	<0,001	88 (17,8)	81 (36,0)	<0,001
Hipocalcemia (%)	3 (1,1)	12 (2,7)	0,149	9 (1,8)	6 (2,7)	0,465
DBP (%)	4 (1,5)	63 (14,1)	<0,001	27 (5,5)	40 (17,8)	<0,001
Duración O ₂ (días)	1,2 ± 3,12	8,5 ± 16,77	<0,001	3,6 ± 11,03	10,3 ± 17,6	<0,001
Días ventilación	0,7 ± 1,72	2,8 ± 5,29	<0,001	1,25 ± 2,63	3,57 ± 6,60	<0,001
EPO (%)	–	–	–	246 (49,9)	200 (88,9)	<0,001
Transfusión hematíes (%)	11 (4,0)	135 (30,3)	<0,001	55 (11,2)	91 (40,4)	<0,001

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EMH: enfermedad de la membrana hialina; HIV: hemorragia intraventricular; IRA: insuficiencia renal aguda; LMPV: leucomalacia periventricular; PN: peso al nacer; RN: recién nacidos.

ligada a la prematuridad (necesidad de reanimación en sala de partos, membrana hialina, escape aéreo, apneas primarias, ductus arterioso, enterocolitis necrosante, sepsis tardía, insuficiencia renal, hipotensión arterial, trombopenia, hiperglucemia, hipernatremia, hiponatremia) y con una mayor agresividad terapéutica (duración de la oxigenoterapia o ventiloterapia, número de transfusiones de concentrados de hematies). La EPO se administró más en los grupos con ROP, pero la frecuencia máxima fue en la ROP grado 1.

La **tabla 2** resume el estudio bivalente de la asociación entre cada variable considerada y el tratamiento con EPO o la aparición de ROP. La división de la muestra en 3 períodos muestra que la incidencia de ROP fue similar en los mismos, aunque el tratamiento con EPO se indicó más frecuentemente en el primer período (entre 2001 y 2003). Los RN que presentaron ROP habían recibido más EPO (el 88,9 frente al 49,9%; $p < 0,001$). En la **tabla 2** puede observarse como, aparte de la administración de EPO, la única covariable en favor de la

ROP fue la ausencia de parto por cesárea, mientras que como variables confusoras se encontraban PN, EG, embarazo múltiple, patologías relacionadas con la prematuridad (reanimación en sala de partos, Apgar a los 5 min ≤ 6 , membrana hialina, escape aéreo, apneas primarias, ductus arterioso, enterocolitis necrosante, sepsis tardía, insuficiencia renal, hipotensión arterial, hemorragia intraventricular, trombopenia, hiperglucemia, hipernatremia, hiponatremia) y tratamientos administrados (duración de la oxigenoterapia o ventiloterapia, número de transfusiones de concentrados de hematies). En la obtención de la puntuación de la propensión se incluyeron: período, ausencia de restricción de crecimiento intrauterino, ausencia de preeclampsia, sepsis precoz, leucomalacia periventricular, hemorragias e hipocalcemia.

Los resultados del análisis de riesgo de ROP mediante regresión logística (**tabla 3**) mostraron que los factores de riesgo asociados de manera independiente y significativa con la presencia de cualquier estadio de ROP fueron: menor PN, ausencia de cesárea, administración de EPO y necesidad de

Tabla 3 Mejores variables independientemente relacionadas con la retinopatía del prematuro (ROP)

Tipo de comparación	Variable	Beta	p	OR (IC del 95%)	
ROP presente					
ROP sí frente a ROP no	PN/100 g	-0,417	<0,001	0,66 (0,60-0,73)	100%
	Cesárea	-0,558	0,010	0,57 (0,37-0,88)	R ² : 0,382
	EPO+Fe	0,877	0,001	2,40 (1,43-4,04)	
	Transfusión	0,511	0,032	1,67 (1,04-2,66)	
EG sem	EG sem	-0,552	<0,001	0,58 (0,51-0,65)	100%
	EPO+Fe	0,843	0,002	2,32 (1,36-3,95)	R ² : 0,370
	CIR	1,168	<0,001	3,22 (1,98-5,23)	
ROP=1 frente a ROP no	PN/100 g	-0,352	<0,001	0,70 (0,63-0,78)	97,9%
	Cesárea	-0,573	0,018	0,56 (0,35-0,91)	R ² : 0,321
	EPO+Fe	1,705	<0,001	5,50 (2,69-11,2)	
ROP=2 frente a ROP no	PN/100 g	-0,487	<0,001	0,61 (0,53-0,71)	97,6%
	VPPI en d	0,102	0,006	1,11 (1,03-1,19)	R ² : 0,304
ROP=3 frente a ROP no	PN/100 g	-0,577	<0,001	0,56 (0,46-0,68)	100%
	VPPI en d	0,155	<0,001	1,17 (1,08-1,26)	R ² : 0,419
ROP significativa					
ROP ≥ 2 frente a ROP 0-1	PN/100 g	-0,429	<0,001	0,65 (0,58-0,73)	100%
	VPPI en d	0,115	<0,001	1,12 (1,07-1,18)	R ² : 0,303
EG sem	EG sem	-0,400	<0,001	0,67 (0,59-0,76)	100%
	VPPI en d	0,103	<0,001	1,11 (1,05-1,17)	R ² : 0,265
	CIR	0,987	0,002	2,68 (1,45-4,97)	
	Período	0,417	0,012	1,52 (1,10-2,10)	
ROP ≥ 2 frente a ROP no	PN/100 g	-0,527	<0,001	0,59 (0,52-0,67)	100%
	VPPI en d	0,123	<0,001	1,13 (1,06-1,21)	R ² : 0,404
ROP grave					
ROP=3 frente a ROP 0-1-2	PN/100 g	-0,389	<0,001	0,68 (0,57-0,81)	100%
	VPPI en d	0,093	<0,001	1,10 (1,04-1,15)	R ² : 0,270
	IRA	1,214	0,039	3,37 (1,06-10,7)	
EG sem	EG sem	-0,504	<0,001	0,60 (0,49-0,74)	100%
	VPPI en d	0,089	0,001	1,09 (1,04-1,15)	R ² : 0,296
	Período	0,626	0,010	1,87 (1,16-3,02)	

transfusión de hematíes. La administración de EPO aumenta 2,4 veces el riesgo de ROP. Sin embargo, la influencia de la EPO sólo se observa en la aparición de ROP grado 1 (*odds ratio*: 5,50), mientras que desaparece de la fórmula de regresión logística para las ROP grados 2 y 3. En estos 2 últimos grupos, las únicas variables con influencia significativa en la aparición de ROP fueron el PN y la duración de la ventilación en días. Al juntar ambos grupos (ROP significativa o con grado ≥ 2) y compararlo con el grupo sin ROP se observa que por cada 100 g de PN disminuye un 59% el riesgo de «ROP significativa», mientras que por cada día de ventilación asistida dicho riesgo aumenta 1,13 veces. En los modelos de la [tabla 3](#) que incluyen de entrada la EG en vez del PN, la R^2 de Nagelkerke es inferior, la EPO sólo se asocia con ROP grado 1 y la restricción de crecimiento intrauterino se asocia con las ROP grados 1 y 2.

Discusión

La patogénesis de la ROP se basa en el hecho de que la vascularización de la retina es incompleta en los prematuros y que la vascularización normal se altera. La ROP incluye 2 fases con: fase I, cese del crecimiento vascular normal de la retina y vasoobliteración, y fase II, neovascularización retiniana. La hipoxia es la principal fuerza impulsora de la fase II modulando la expresión del VEGF, el cual muestra valores elevados en pacientes con neovascularización retiniana. Se ha usado la inhibición del VEGF como tratamiento para la enfermedad neovascular ocular, incluyendo la degeneración macular neovascular relacionada con la edad, retinopatía diabética y glaucoma neovascular²⁰. El avastin (bevacizumab), inhibidor del VEGF, se ha utilizado para inyección intraocular con buenos resultados²⁶. Ninguno de ellos ha sido aprobado para uso pediátrico.

Actualmente, está en discusión la utilidad de la EPO en el período neonatal, inclusive para la profilaxis de la anemia del prematuro²⁷. Pocos estudios han considerado o implicado la EPO como factor de riesgo para ROP, y es difícil separar los efectos de la EPO de los del Fe a dosis altas que suele acompañarla. Recientemente, y analizando los posibles efectos beneficiosos de la EPO como neuroprotector²⁸, la administración de hasta 2.500 U/kg de EPO (sin Fe) en 3 ocasiones los días 1, 2 y 3 de vida no se acompaña de un aumento de la ROP ni de las formas graves²⁹. Slusarski et al³⁰ también han descrito en ratas que dosis de 5.000 U/kg de EPO (sin Fe) administradas en los 3 primeros días de vida no cambian ni la incidencia ni la gravedad de la ROP, y que dosis de 30.000 U/kg sólo provocan lesiones histológicas. Romagnoli et al³¹ encuentran un riesgo aumentado para ROP en niños que reciben EPO y Fe suplementario. En el estudio de Suk et al⁷, dosis altas de EPO+Fe y su administración tardía después del nacimiento fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de ROP. Esto también fue observado por Brown et al³² que reportaron que la exposición a EPO durante las primeras 6 semanas de vida se asociaba con un riesgo aumentado de progresión de la ROP. Sin embargo, estos prematuros en el seguimiento a los 2 años mostraban mejores parámetros cognitivos³³. Aher y Ohlsson, en metaanálisis de prematuros que recibían EPO antes de los 8 días de vida, mostraron que la EPO era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de ROP¹¹ y

de ROP grave¹². Sin embargo, estos mismos autores en otro metaanálisis no encontraron diferencias en la ROP si la EPO se administraba después del octavo día de vida¹³. En nuestro estudio se administró la EPO asociada a Fe de manera precoz (a partir del quinto día de vida) y se encontró un aumento de ROP de grado 1, pero no de formas más graves. En la retina normal en desarrollo, la hiperoxia inicial causa descenso de los valores del VEGF, que llevan al cese del crecimiento normal de los vasos sanguíneos y vasoobliteración. Ello provoca hipoxia retiniana, seguida de sobreproducción del VEGF y progresión a ROP. Cuando la EPO se da precozmente, como en nuestro estudio, puede actuar de forma similar al VEGF y permitir la vascularización normal o mínimamente alterada (ROP grado 1), lo cual puede prevenir la subsecuente acumulación del VEGF con aparición de una ROP más grave. De forma contraria, cuando la EPO se da tardíamente, puede añadirse al VEGF acumulado y causar una vascularización anormal significativa. Por lo tanto, el momento en que se administra la EPO puede ser tan importante como la cantidad administrada.

Nuestro estudio fue observacional y retrospectivo, y el tratamiento con EPO no se decidió de manera aleatorizada. Por ello se utilizó la «puntuación de propensión» (*propensity score*²⁵), metodología estadística empleada en estudios observacionales para ajustar las decisiones terapéuticas no aleatorizadas, minimizando la probabilidad de atribuir a la EPO un efecto más probablemente relacionado con otros factores que hubieran influido en la decisión de dar EPO. Al reducir las 7 variables incluidas en la puntuación de propensión a una sola cifra global, los grados de libertad del modelo de regresión logística disminuyen. Aunque también se ajustó por un elevado número de factores potencialmente confusores, todavía es posible que algunos factores no controlados sean responsables de algunas de las asociaciones observadas.

Aparte de la EPO, otros factores de riesgo de ROP encontrados en nuestro estudio han sido el peso de nacimiento, la ausencia de cesárea y la necesidad de transfusión de hematíes, factores previamente descritos^{7,9}. Sin embargo, la «ROP significativa (grado ≥ 2)» sólo dependía del peso de nacimiento y de la duración de la ventiloterapia, tal como ya describieron Suk et al⁷ y Akkoyun et al⁹. Cuando en los modelos de regresión logística se introducía la variable EG en vez del PN, la administración de EPO sólo se asociaba significativamente con la ROP grado 1 y la variable «restricción del crecimiento intrauterino» (PN inferior al percentil 10 para la EG y sexo), la cual también mostraba una significación estadística independiente. Ello apoya que, en relación con la aparición y gravedad de la ROP, el PN es más importante que la EG, y que un menor peso implique una ROP más grave, quizás por acompañarse de cifras más bajas de IGF-1^{17,18,20,23,24}.

En resumen, la administración de EPO se asocia y quizás favorece la aparición de ROP grado 1 pero no la de ROP significativa o grave. Este efecto también podría deberse al Fe que se administra paralelamente a la EPO, y a dosis elevadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martín N, Perapoch J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr*. 2003;58:156–61.
- Grunauer N, Iriondo M, Serra A, Krauel J, Jiménez R. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr*. 2003;58:471–7.
- Markova A, Jurcukova M, Dort J, Huml P, Dortova E, Horakova N. Evaluation of risk factors for retinopathy of prematurity genesis, ocular errors, and psychometric development in prematurely born children in West Bohemia: twelve years longitudinal study. *Cesk Slov Oftalmol*. 2009;65:24–8.
- Ahmed MAT, Duncan M, Kent A, for the NICUS group. Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: a regional study. *J Pediatr Child Health*. 2006;42:337–40.
- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116:15–23.
- Quiram PA, Capone Jr A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:228–34.
- Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: A multiple regression model. *J AAPOS*. 2008;12:233–8.
- Castro-Conde JR, Echániz-Urcelay I, Botet-Mussons F, Pallás-Alonso CR, Narbona E, Sánchez-Luna M. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:514–23.
- Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:449–53.
- Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatrica*. 2008;97:322–6.
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3. Art.No.: CD004865. 10.1002/14651858.CD004865.pub2.
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3. Art. No.: CD004863. 10.1002/14651858.CD004863.pub2.
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.: CD004868. 10.1002/14651858.CD004868.pub2.
- Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy*. 2008;11:1335–40.
- Heeschen C, Aicher A, Lehman R, Fichtlescherer S, Vasa M, Urbich C, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood*. 2003;102:1340–6.
- Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24:77–81.
- Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Human Development*. 2008;84:83–8.
- Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016–20.
- Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, Hard AL, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117:1930–8.
- Mantagos IS, Vanderveen DK, Smith LEH. Emerging treatments for Retinopathy of prematurity. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24:82–6.
- Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arc Ophthalmol*. 2006;124:1711–8.
- Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-1/VEGF y bFGF como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2006;81:641–6.
- Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:622–7.
- Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy of prematurity in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123:e638–45.
- Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*. 1997;127:757–63.
- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (AvastinR) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp*. 2007;245:1727–30.
- Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Human Development* 2008;84:525–32.
- McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection. *Int J Devl Neuroscience*. 2008;26:103–11.
- Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Birth Weight Infants: Pharmacokinetics and safety. *Pediatrics*. 2008;122:383–91.
- Slurski JD, McPherson RJ, Wallace GN, Juul SE. High-dose erythropoietin does not exacerbate retinopathy of prematurity in rats. *Pediatr Res*. 2009;66:625–30.
- Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, Girlando P, Zuppa AA. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000;159:627–34.
- Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:143–9.
- Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, González R. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124:e681–7.