

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

Neuroprotección Con Eritropoyetina En Recién Nacidos Prematuros

Área De Investigación
Neonatología

Autor:
Br. Ruiz Lijap, Jose Luis

Jurado Evaluador:
Presidente: Jorge Eduardo Kawano Kobashigawa
Secretario: Luz Herlinda Cisneros Infantas
Vocal: Elena Ysabel Salcedo Espejo

Asesor:
Tapia Zerpa, Jorge Luis
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

Trujillo-Perú
2020

Fecha de sustentación: 2021/06/25

**NEUROPROTECCIÓN CON ERITROPOYETINA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS
NEUROPROTECTION WITH ERYTHROPOIETIN IN PREMATURE
NEWBORNS**

Ruiz Lijap, José Luis¹, Tapia Zerpa, Jorge Luis²

Filiación:

¹ Estudiante, Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

² Pediatra Neonatólogo, Docente de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

Autor corresponsal:

Ruiz Lijap, José Luis

Urb. Covicorti Mz: X, It: 19b, Trujillo, La Libertad, Perú

977 877 681 – joseluisruizlijap@gmail.com

Contribución de los autores:

¹ **Ruiz Lijap, José Luis:** Recolección y análisis de información, elaboración del artículo.

² **Tapia Zerpa, Jorge Luis:** Análisis de información, corrección de artículo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciada

Conflicto de intereses: Los responsables de este estudio no poseen ningún conflicto de intereses vinculado a la investigación actual.

RESUMEN:

La prematuridad, es la primera causa de mortalidad en niños menores de 5 años a nivel mundial. Además, corren el riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas como la encefalopatía del prematuro y el retraso en el desarrollo neurológico a largo plazo que conlleva un problema de salud muy alto. En la actualidad, se ha investigado bastante sobre tratamientos que ayuden a disminuir el riesgo de las variables mencionadas. Uno de ellos y de los más prometedores, es la eritropoyetina como neuroprotector en nacidos prematuros, debido a que esta hormona endógena se encuentra en mínimas concentraciones durante el desarrollo fetal. Asimismo, en el sistema nervioso central, la eritropoyetina se asocia a funciones no hematopoyéticas que guardan relación con la neuroprotección y que el uso de tratamiento exógeno produciría muchos beneficios como la disminución del efecto dañino del glutamato y el óxido nítrico; la inhibición de factores asociados con la apoptosis neuronal y los efectos antioxidantes en las mismas células.

OBJETIVO:

Determinar si el uso de la eritropoyetina guarda una relación estrecha con su efecto positivo en la neuroprotección de lactantes prematuros.

MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda de artículos en EMBASE y dirigida netamente en sociedades de estudio en el área de pediatría y neonatología. Seleccionamos y analizamos resultados de diferentes estudios sobre el tema a tratar. En cada una se evaluó la búsqueda y se consideraron revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios del tipo experimentales publicados tanto en español como en inglés obtenidos del PubMed, Medlineplus, ScienceDirect, SciELO, etc.

RESULTADOS:

Se encontraron 19 artículos relevantes.

CONCLUSIONES:

La administración de eritropoyetina a lactantes prematuros no resultò hacia un efecto significativo sobre un menor riesgo de deterioro grave del desarrollo neurológico. Cabe recalcar, que es necesario un seguimientos y nuevos estudios que complementen la información obtenida

hasta el momento, debido a las limitaciones que se observaron y a los contrastes con artículos mencionados.

Palabras clave: prematuro, eritropoyetina, encefalopatía hipoxia-isquemia

SUMMARY:

Prematurity is the leading cause of mortality in children under 5 years of age worldwide. In addition, they are at risk of developing neurological disorders such as encephalopathy of prematurity and long-term delay in neurodevelopment that leads to a very high health problem. Currently, there has been a lot of research on treatments that help reduce the risk of the mentioned variables. One of them, and one of the most promising, is erythropoietin as a neuroprotectant in premature births, since this endogenous hormone is found in minimal concentrations during fetal development. Likewise, in the central nervous system, erythropoietin is associated with non-hematopoietic functions that are related to neuroprotection and that the use of exogenous treatment would produce many benefits such as reducing the harmful effect of glutamate and nitric oxide; the inhibition of factors associated with neuronal apoptosis and the antioxidant effects in the same cells.

TARGET:

To determine whether the use of erythropoietin is closely related to its positive effect on the neuroprotection of preterm infants.

METHODS:

A search for articles in EMBASE was carried out and directed clearly at study societies in the area of pediatrics and neonatology. We select and analyze results of different studies on the subject to be treated. In each one, the search was evaluated and systematic reviews, meta-analyses and experimental studies published in both Spanish and English were considered, obtained from PubMed, Medlineplus, ScienceDirect, SciELO, etc.

RESULTS:

19 relevant articles were found.

CONCLUSIONS:

Administration of erythropoietin to preterm infants did not result in a significant effect on a lower risk of severe neurodevelopmental impairment. It should be emphasized that follow-up and new studies are necessary to complement the information obtained so far, due to the limitations that were observed and the contrasts with articles mentioned.

Key words: premature, erythropoietin, hypoxia-ischemia encephalopathy

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define prematuro a todo nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación.¹ De acuerdo a la edad gestacional, se ha clasificado a este grupo de nacidos vivos prematuros en: extremadamente prematuro (< de 28 semanas), muy pretérmino (28 a 31 semanas), moderadamente pretérmino (32 a 33 semanas) y pretérmino tardío (34 a <37 semanas).^{1,2}

La prematuridad es una de las dificultades más relevantes en salud pública en todo el mundo, ya que alrededor de cada año nacen aprox. 15 millones de niños en estas circunstancias. En un estudio de 184 países, entre el 5% y el 18% de los nacimientos ocurren antes de las 37 semanas de gestación y representan el 75 % de la mortalidad perinatal y el 50% de la discapacidad en la infancia. El 10 % del grupo de supervivientes posteriormente desarrollan alteraciones neurológicas y sensoriales, que incluyen trastorno motor de forma espástica, retraso mental, perjuicios acústicos y visuales, y de un 50% a 60 % presentan alteraciones cognitivas conductuales y del aprendizaje.^{1,3,4} Estas alteraciones en el neurodesarrollo, ocasionan múltiples daños que se manifiestan con el posterior desarrollo del recién nacido.⁴

La eritropoyetina (Epo) es una citocina glucoproteica, que estimula la formación de eritrocitos en la médula ósea, mediante la reproducción o multiplicación y la diferenciación de los precursores en serie eritroide; también se asocia al proceso de reprimir la muerte celular vascular y neuronal; y la regulación del proceso que consiste en formación de vasos sanguíneos nuevos mostrando el mismo efecto que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).⁵ La formación de eritropoyetina en la vida fetal es producida principalmente por el hígado, en esta etapa la

glucoproteína responde lentamente a la hipoxia tisular, lo que justificaría que en los recién nacidos prematuros, los niveles de eritropoyetina sean mínimos.⁶

Durante el desarrollo fetal, la eritropoyetina se asocia a funciones no hematopoyéticas en diferentes órganos. En el sistema nervioso central, esta glicoproteína actúa favoreciendo la supervivencia de las neuronas, por lo tanto, se asocia a la neuroprotección debido a múltiples mecanismos como: la disminución del efecto tóxico del glutamato; la formación de factores que inhiben el proceso apoptótico de las células neuronales; la reducción del proceso inflamatorio; disminución del efecto lesivo del óxido nítrico y los efectos antioxidantes en las células neuronales directos de la eritropoyetina.^{6,7,9}

La eritropoyetina, también se ha asociado como factor de riesgo para retinopatía en prematuros debido a la estimulación del proceso de angiogénesis que ocasiona. La administración adicional de esta glucoproteína, cuyo efecto es similar al VEGF, ocasiona un aumento en la vascularización anormal de la retina y su posterior aparición de la retinopatía.⁸

MÉTODOS

El presente artículo proporciona lo que se sabe sobre el uso de la eritropoyetina en los recién nacidos prematuros, y determinó si la evidencia es suficiente para su efecto neuroprotector en este grupo, teniendo en cuenta sus efectos adversos. Este es un artículo de revisión, por lo que la información es recopilada de diferentes artículos publicados en diferentes partes del mundo [Pubmed, Medlineplus, ScienceDirect. Etc; mediante las siguientes expresiones de búsqueda electrónica ("Neuronal Alteration" OR "Premature Newborns", "Eritropoyetina y Neuroprotector en Prematuros" **AND** "Erythropoietin" OR "Neuroprotection" OR "Premature Newborns"].

La información se recopiló de estudios de cohorte, experiencias en un solo centro, revisiones sistemáticas y artículos de revisión y otros.

RESULTADOS

Después de tener estrategias de búsqueda de títulos, se obtuvo 28 artículos relacionados. Después de evaluar dichos artículos aplicando los criterios de inclusión y exclusión se incluyó solo 19 artículos para la revisión del texto completo, teniendo en cuenta un punto importante de antigüedad no mayor a 10 años de su publicación. La búsqueda se realizó desde el 30 septiembre del año 2020.

| DETALLE DE BUSQUEDA | RESULTADOS |
|--|------------|
| "Neuronal Alteration" [All Fields] AND "Premature Newborns" [All Fields] | 4 |
| "Eritropoyetina" [All Fields] AND "Neuroprotección" [All Fields] | 4 |
| "Eritropoyetina" [All Fields] AND "Prematuros" [All Fields] | 5 |
| "Erythropoietin" [All Fields] OR "Neuroprotection" [All Fields] AND "Premature Newborns" [All Fields] | 6 |

El desarrollo fetal es un proceso dinámico, y los cambios en la constitución anatómica y la maduración fisiológica del sistema nervioso central con la progresión de la gestación explican las diferencias entre los patrones de lesión cerebral de los recién nacidos a término y los de los recién nacidos prematuros.^{10,11} Mientras que los recién nacidos a término con encefalopatía hipoxica-isquemica (EHI) muestran predominantemente enfermedad difusa, enfermedad nuclear cerebral profunda con compromiso prominente del neocórtex cerebral, hipocampo y ganglio-tálamo basal y enfermedad del tronco cerebral nuclear profundo, la sustancia blanca cerebral está principalmente involucrada en recién nacidos prematuros (<37 semanas de gestación) con EHI. Debido a las características del cerebro en desarrollo, la EHI lo hace vulnerable al devastador círculo vicioso de triada mortal: excitotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo⁹ (fig. 1), que se asocia con el posterior desarrollo de deficiencias motoras, cognitivas y del lenguaje, así como con discapacidad visual cerebral en el neonato.^{12,13}

En los cerebros inmaduros de los bebés prematuros, las lesiones de la sustancia blanca se presentan como hemorragia de la matriz germinal-hemorragia intraventricular (GMH-IVH), leucomalacia periventricular (PVL) y lesión difusa de la sustancia blanca.^{9, 14, 15}

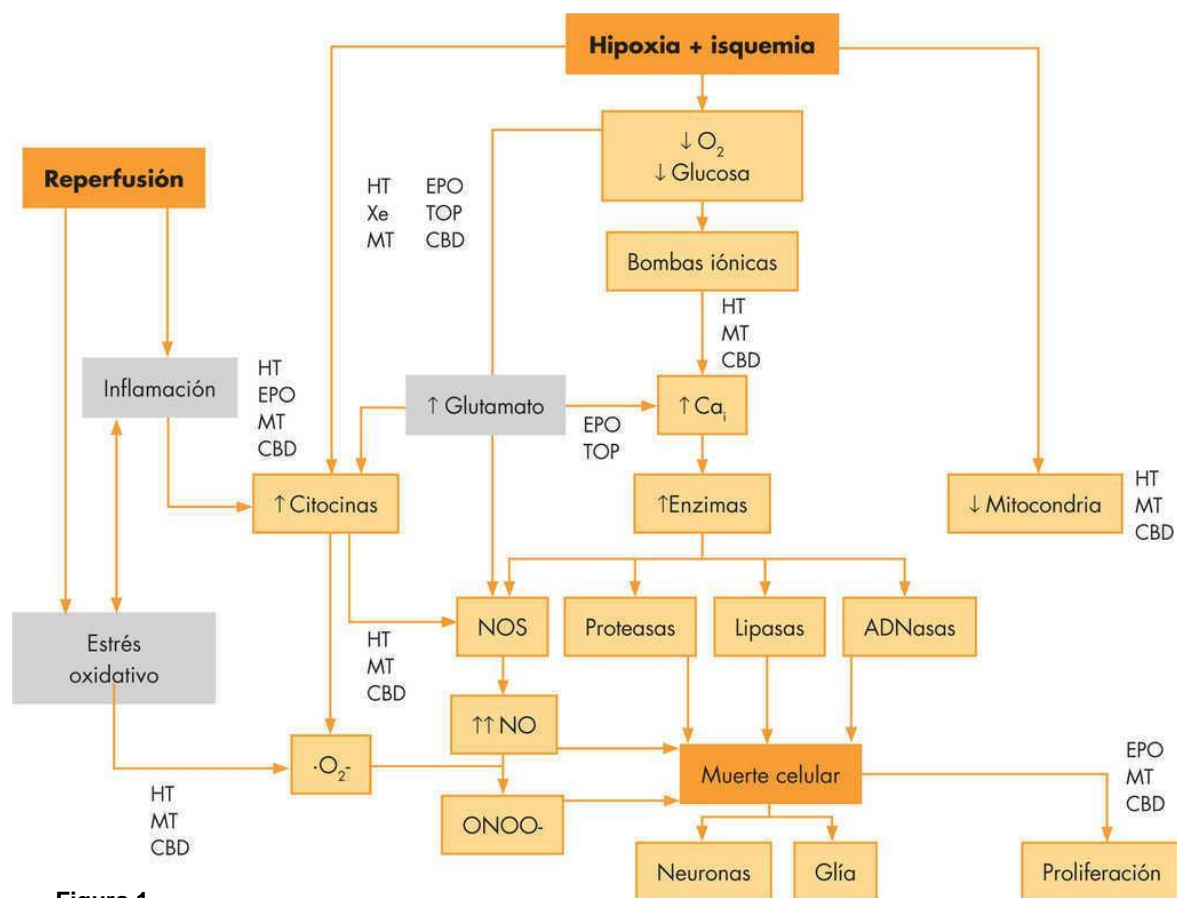


Figura 1

An Pediatr Contin. 2014;12:85-9

Jean-Claude Fauchère and et al, realizaron un estudio tipo ensayo aleatorio doble enmascarado con el objetivo de investigar la seguridad y el resultado a corto plazo de la eritropoyetina humana recombinante (rhEpo) en dosis altas administradas poco después del nacimiento y posteriormente durante los primeros 2 días para la neuroprotección de los lactantes muy prematuros. Se seleccionaron 443 lactantes (edad gestacional entre 26 0/7 - 31 6/7 semanas) las cuales fueron asignados mediante aleatorización a administración de epoetina beta (3000 U rhEpo/kg, $N = 229$) o volumen equivalente a placebo de solución salina ($N = 214$) a las 3, 12-18 y 36-42 h después nacimiento. Se encontraron que esta dosis y régimen de dosificación

eran seguros, y los tratados con eritropoyetina mostraron una mejor integridad de la sustancia blanca. Diferente a lo que ocurre en la tasa de mortalidad donde no se encontró diferencias significativas con una tasa de mortalidad con 12 lactantes (5,2%) en el grupo rhEpo y 12 lactantes (5,6%) en el grupo de control ¹⁶ (Tabla. 1).

| | Placebo | | rhEpo | | Difference, OR (CI 95%) |
|---|------------------------|------|------------------------|------|--------------------------------|
| | (n _c = 214) | % | (n _t = 229) | % | |
| Death | 12 | 5.6 | 12 | 5.2 | OR 1.1 (0.5-2.5) |
| Survivors | 202 | 94.4 | 217 | 94.8 | OR 1.1 (0.5-2.5) |
| IVH grade 1-4 vs no IVH | 41/214 | 21.1 | 43/229 | 18.8 | OR 1.0 (0.6-1.6) |
| IVH with ventricular dilation (grade 3) vs no IVH | 4/214 | 1.9 | 3/229 | 1.3 | OR 0.7 (0.2-3.2) |
| Cerebral venous infarction (grade 4) vs no IVH | 6/214 | 2.8 | 10/229 | 4.4 | OR 1.6 (0.6-4.4) |
| Persisting periventricular echodensities (>7 d) | 72/214 | 33.6 | 78/229 | 34.1 | OR 1.0 (0.7-1.5) |
| Cystic PVL | 3/214 | 1.4 | 4/229 | 1.7 | OR 1.3 (0.3-5.7) |
| ROP grade 1-4 vs no ROP | 19/191 | 9.9 | 20/212 | 9.4 | OR 0.9 (0.5-1.8) |
| ROP grade 1 vs no ROP | 8/191 | 4.2 | 6/212 | 2.8 | OR 0.7 (0.2-2.0) |
| ROP grade 2 vs no ROP | 6/191 | 3.1 | 12/212 | 5.7 | OR 1.8 (0.7-4.9) |
| ROP grade 3 vs no ROP | 5/191 | 2.6 | 2/212 | 0.9 | OR 0.4 (0.1-1.9) |
| ROP grade 4 | 0/191 | 0 | 0/212 | 0 | - |
| ROP plus disease vs no ROP | 2/191 | 1.0 | 2/212 | 0.9 | OR 0.9 (0.1-6.4) |
| ROP exam not assessed (death or no supplemental oxygen) | 23/214 | 10.7 | 17/229 | 7.4 | |
| Sepsis | 29/214 | 13.6 | 31/229 | 13.5 | OR 1.0 (0.6-1.7) |
| NEC | 10/214 | 4.7 | 6/229 | 2.6 | OR 0.6 (0.2-1.5) |
| PDA (treatment needed) | 65/214 | 30.4 | 65/229 | 28.4 | OR 0.9 (0.6-1.4) |
| PDA surgical ligation | 10/214 | 4.7 | 4/229 | 1.7 | OR 0.4 (0.1-1.2) |
| BPD (oxygen dependence at 36 0/7 wk PMA) vs no BPD | 67/214 | 31.3 | 71/229 | 31.0 | OR 1.0 (0.7-1.5) |
| BPD mild vs no BPD | 40/214 | 18.7 | 43/229 | 18.8 | OR 1.0 (0.6-1.6) |
| BPD moderate vs no BPD | 21/214 | 9.8 | 18/229 | 7.9 | OR 0.8 (0.4-1.6) |
| BPD severe vs no BPD | 6/214 | 2.8 | 10/229 | 4.4 | OR 1.6 (0.6-4.4) |
| Survivors without severe IVH, PVL, ROP | 183/214 | 85.5 | 196/229 | 85.6 | OR 1.0 (0.6-1.7) |
| Hemangioma | 21/214 | 9.8 | 30/229 | 13.1 | OR 1.4 (0.8-2.5) |
| Hematologic parameters | | | | | |
| Hematocrit at day 7-10 (%) | 44.7 | | 47.3 | | Diff -2.6 (-4.3 to -1.0) |
| Reticulocytes at day 7-10 (G/L) | 80.4 | | 372.5 | | Diff -292.2 (-334.6 to -249.6) |
| Platelet count at day 7-10 (G/L) | 274.4 | | 205.1 | | Diff 69.3 (41.2-97.5) |
| WBC count at day 7-10 (G/L) | 13.4 | | 19.4 | | Diff -6.0 (-8.1 to -3.9) |

TABLA 1 Morbilidad neonatal según tratamiento

Dos informes previos, uno donde se estudió los resultados cognitivos de los recién nacidos prematuros a darbepoetina, eritropoyetina o placebo, el cual se realizó de forma multicéntrico, aleatorizado y enmascarado comparando Darbe (10 µg / kg, 1 × / semana por vía subcutánea), Epo (400 U / kg, 3 × / semana por vía subcutánea) y placebo (dosis simulada 3 × / semana) administrado a través de 35 semanas de edad posconceptual. Los lactantes supervivientes se evaluaron entre los 18 y los 22 meses de edad corregida mediante las Escalas de desarrollo infantil III de Bayley, además de evaluaciones de permanencia de objetos, antropometría, parálisis cerebral, visión y audición. La eritropoyetina y la darbepoetina, son agentes estimulantes de la eritropoyesis, estimulando la producción de glóbulos rojos y disminuyendo las necesidades de transfusión en adultos y niños. La diferencia sobre la Epo, es que la darbepoetin alfa (Darbe) es un estimulante de acción prolongada biológicamente

modificado, por lo tanto, la vida media de Darbe es mayor y permite la dosificación cada 1 a 4 semanas. Dentro de los resultados, el análisis de covarianza reveló puntuaciones cognitivas significativamente más altas entre los receptores de Darbe ($96,2 \pm 7,3$; media \pm DE) y los receptores de Epo ($97,9 \pm 14,3$) en comparación con los receptores de placebo ($88,7 \pm 13,5$; $p = 0,01$ frente a los receptores combinados de Epo y Darbe)¹⁷ (Tabla 2). Ningún receptor de agentes estimulantes de la eritropoyesis tuvo parálisis cerebral, en comparación con 5 en el grupo de placebo ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre los grupos en la discapacidad visual o auditiva.¹⁷

| | Darbe | Epo | | ESA ^a | Placebo | Unadjusted | | Adjusted for Gender, Maternal Education | |
|---|---------------|---------------|-----------------------|------------------|---------------|---------------------|-----------------------|---|-----------------------|
| | <i>n</i> = 27 | <i>n</i> = 29 | <i>P</i> [*] | <i>n</i> = 56 | <i>n</i> = 24 | Odds Ratio (95% CI) | <i>P</i> [*] | Odds Ratio (95% CI) | <i>P</i> [*] |
| Cognitive score <85 | 0 (0) | 3 (10.3) | 0.12 | 3 (5.4) | 6 (25.0) | 0.17 (0.04–0.75) | 0.02 | 0.18 (0.04–0.82) | 0.03 |
| Cognitive score <80 | 0 (0) | 3 (10.3) | 0.12 | 3 (5.4) | 5 (20.8) | 0.22 (0.05–0.99) | 0.05 | 0.24 (0.05–1.13) | 0.07 |
| Cognitive score <70 | 0 (0) | 1 (3.5) | 0.50 | 1 (1.8) | 2 (8.3) | 0.20 (0.02–2.32) | 0.20 | 0.24 (0.02–2.93) | 0.26 |
| NDI, ^b <i>N</i> (%) | 3 (11.1) | 4 (13.8) | 0.88 | 7 (12.5) | 10 (41.7) | 0.20 (0.06–0.62) | 0.005 | 0.21 (0.07–0.68) | 0.009 |
| CP, ^c | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 | 0 (0) | 5 (20.8) | N/A | 0.002 | N/A | <0.001 |
| Visual deficit | 2 (7.4) | 0 (0) | 0.27 | 2 (3.6) | 1 (4.2) | 0.85 (0.07–9.87) | 0.91 | 0.72 (0.06–8.74) | 0.80 |
| Hearing deficit | 0 (0) | 1 (3.5) | 0.50 | 1 (1.8) | 1 (4.2) | 0.42 (0.03–6.98) | 0.54 | 0.48 (0.03–8.59) | 0.62 |
| NDI or death, <i>N</i> (%) | 4/28 (14.3) | 5/30 (16.7) | 0.92 | 9/58 (15.5) | 13/27 (48.2) | 0.20 (0.07–0.56) | 0.002 | 0.22 (0.07–0.70) | 0.01 |
| Moderate NDI, ^d <i>N</i> (%) | 3 (11.1) | 2 (6.9) | 0.45 | 5 (8.9) | 9 (37.5) | 0.16 (0.05–0.56) | 0.004 | 0.18 (0.05–0.63) | 0.008 |
| Moderate NDI or death, <i>N</i> (%) | 4/28 (14.3) | 3/30 (10.0) | 0.48 | 7/58 (12.1) | 12/27 (44.4) | 0.17 (0.06–0.51) | 0.002 | 0.20 (0.06–0.67) | 0.009 |

TABLA 2 Resultados del Neurodesarrollo

El segundo informe, evaluó los resultados a largo plazo de 60 lactantes de peso extremadamente bajo al nacer <1000 gr y ≤ 28 a 6/7 semanas de edad gestacional entre grupo control (30 sujetos) y grupo que recibieron inyecciones de eritropoyetina en dosis altas 500, 1000 o 2500 U / kg de Epo x 3 dosis en un ensayo de fase I / II. Las evaluaciones incluyeron un examen neurológico estandarizado, antropometría (altura, peso y circunferencia de la cabeza) y determinación del rendimiento motor y cognitivo utilizando las escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID-II) y las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID) -III). Los puntajes de MDI (puntajes de desarrollo mental) BSID-II se transformaron en puntajes cognitivos BSID-III utilizando la fórmula de conversión $0.59 \times \text{MDI} + 52$. El retraso en el desarrollo se definió como una puntuación cognitiva o motora <85 . La gravedad del deterioro del desarrollo neurológico se evaluó para todos los lactantes que sobrevivieron hasta los 12 meses de edad corregida y se definió como moderada si alguna puntuación cognitiva o motora era ≤ 85 , o grave, si alguna puntuación fue ≤ 70 o si se hizo el diagnóstico de parálisis cerebral, ceguera o sordera. El estado de la audición se determinó a partir de los informes de los padres y se complementó con los

resultados de los exámenes audiológicos disponibles. La sordera se definió como una discapacidad que requería amplificación. El estado de la visión se determinó a partir de un examen ocular estándar y la ceguera se definió como una agudeza visual corregida $<20/200$. Como resultado el análisis de regresión lineal múltiple de las puntuaciones de seguimiento del desarrollo neurológico de 17/25 lactantes tratados con Epo y 18/26 de control identificó que la Epo se correlacionaba con la mejora cognitiva ($R = 0,22$, $P = 0,044$) y motora ($R = 0,15$, $P = 0,026$)^{18,19} (Tabla 3 y 4)

Puntuaciones de las pruebas de seguimiento del desarrollo (media \pm sem (N)) para lactantes nacidos con ELBW y tratados con Epo en dosis altas ($N = 17$) durante los primeros 3 días de vida, o para lactantes de control no tratados ($N = 18$)

| PMA (meses) | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| <i>Cognitivo</i> ^a | | | | | | |
| Control | 100,8 \pm 3,6 (16) | 98,8 \pm 2,7 (9) | 95,2 \pm 5,6 (9) | 84,9 \pm 5,4 (4) | 94,4 \pm 3,3 (7) | 95 \pm 0 (1) |
| Epo | 96,3 \pm 3,9 (15) | 101,2 \pm 2,4 (10) | 102,4 \pm 1,4 (10) | 97,5 \pm 2,5 (2) | 94,6 \pm 5,6 (6) | 90 \pm 0 (2) |
| <i>Motor</i> ^b | | | | | | |
| Control | 81,8 \pm 3,4 (16) | 72,8 \pm 7,1 (9) | 74,2 \pm 6,8 (9) | 81,3 \pm 2,6 (4) | 83,6 \pm 7,9 (5) | 94 \pm 0 (1) |
| Epo | 86,5 \pm 2,3 (15) | 73,7 \pm 6,9 (10) | 86,1 \pm 5,2 (10) | 89,5 \pm 4,5 (2) | 86 \pm 3,7 (6) | |
| <i>Lengua</i> ^c | | | | | | |
| Control | 88,5 \pm 5,5 (2) | 89,3 \pm 4,4 (4) | 95,8 \pm 5,3 (4) | 79,7 \pm 1,8 (3) | 87,3 \pm 8,2 (3) | 86 \pm 0 (1) |
| Epo | 95,5 \pm 0,9 (4) | 88,5 \pm 5,5 (2) | 86,5 \pm 2,1 (4) | 88,5 \pm 14,5 (2) | 84 \pm 2,5 (4) | 93 \pm 4 (2) |

TABLA 3

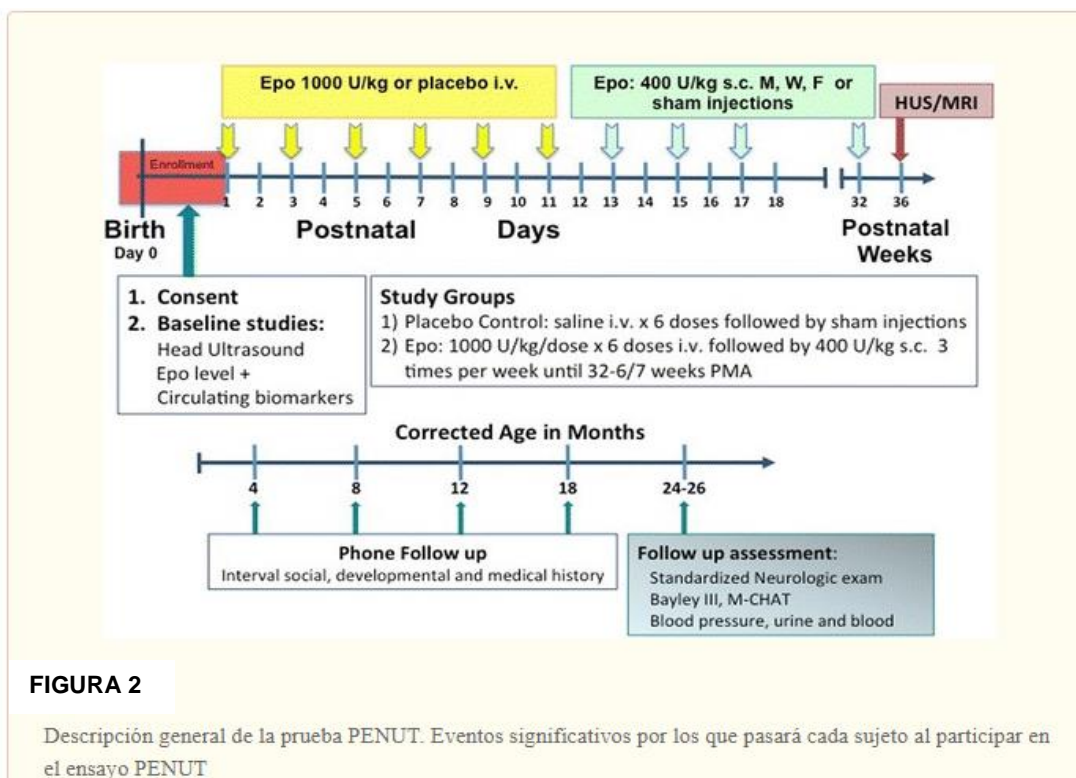
| <i>Puntaje</i> | <i>Factor</i> | <i>R</i> | <i>B</i> | <i>PAG</i> |
|------------------|---------------|----------|----------|------------|
| <i>Cognitivo</i> | | | | |
| | Epo | 0,22 | 5.3 | 0.044 |
| | Nacimiento GA | 0,06 | 0,89 | 0.407 |
| | IVH | -0,43 | -11,0 | 0,001 |
| <i>Motor</i> | | | | |
| | Epo | 0,24 | 7.5 | 0,026 |
| | Nacimiento GA | 0,34 | 4.3 | 0,002 |
| | IVH | -0,18 | -7,5 | 0.084 |
| <i>Idioma</i> | | | | |
| | Epo | 0,10 | 0,36 | 0,917 |
| | Nacimiento GA | 0,07 | 0,09 | 0,947 |
| | IVH | -0,47 | -9,2 | 0,015 |

Abreviaturas: *B* , coeficiente de regresión no estandarizado; Epo, eritropoyetina; GA: edad gestacional; IVH, hemorragia intraventricular; *R* , coeficiente de correlación.

Se muestran el coeficiente de correlación (*R*) y el coeficiente de regresión no estandarizado (*B* indica el cambio de puntuación debido a cada factor) y el valor *P* correspondiente.

TABLA 4 Análisis de regresión lineal de puntuaciones de desarrollo neurológico

SE Juul, et al, el 16 enero del 2020 concluyen con el ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego del estudio PENUT (Preterm Epo Neuroprotection) en fase III, sobre la eritropoyetina como neuroprotección en ELGANS (Neonatos de edad gestacional extremadamente baja). Se abarcó en el ensayo a 741 lactantes, que nacieron entre las 24 semanas 0 días y las 27 semanas 6 días de gestación para recibir eritropoyetina o placebo dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento. La eritropoyetina se administró por vía intravenosa a una dosis de 1000 U por kilogramo de peso corporal cada 48 horas hasta un total de seis dosis, seguida de una dosis de mantenimiento de 400 U por kilogramo tres veces por semana mediante inyección subcutánea durante 32 semanas completas de edad posmenstrual. El placebo se administró como solución salina intravenosa seguido de inyecciones simuladas, con el objetivo de determinar la eficacia entre: 376 recibieron eritropoyetina y 365 recibieron placebo^{16,19} (Fig. 2).



En los resultados, se produjo muerte o deterioro grave del desarrollo neurológico en 97 de 376 niños (26%) en el grupo de eritropoyetina y en 94 de 365 (26%) en el grupo de placebo (riesgo relativo, 1,03; IC del 95%, 0,81 a 1,32; $P = 0,80$). La muerte ocurrió en el 13% en el grupo de eritropoyetina y en el 11% en el grupo de placebo (riesgo relativo, 1,27; IC del 95%, 0,91 a 1,79), y se produjo un deterioro grave del neurodesarrollo en el 11% y el 14%, respectivamente (riesgo relativo, 0,79 ; IC del 95%, 0,51 a 1,22)²⁰ (Tabla 5). La tasa de muerte o de deterioro grave del desarrollo neurológico fue menor entre los niños que habían nacido en una edad gestacional posterior, pero no hubo diferencias en el efecto del tratamiento según el grupo de edad gestacional o el sexo. No se observó ningún efecto significativo del tratamiento con respecto al deterioro moderado del desarrollo neurológico o en los análisis de sensibilidad del resultado primario. Al final, se concluyó, que grupo de recién nacidos extremadamente prematuros que recibieron altas dosis de eritropoyetina, comenzando a las 24 horas post-nacimiento y que continuó hasta la semana 32 posmenstrual, no resultó en un riesgo disminuido sobre el deterioro grave del desarrollo neurológico o muerte a los 2 años de edad.²⁰

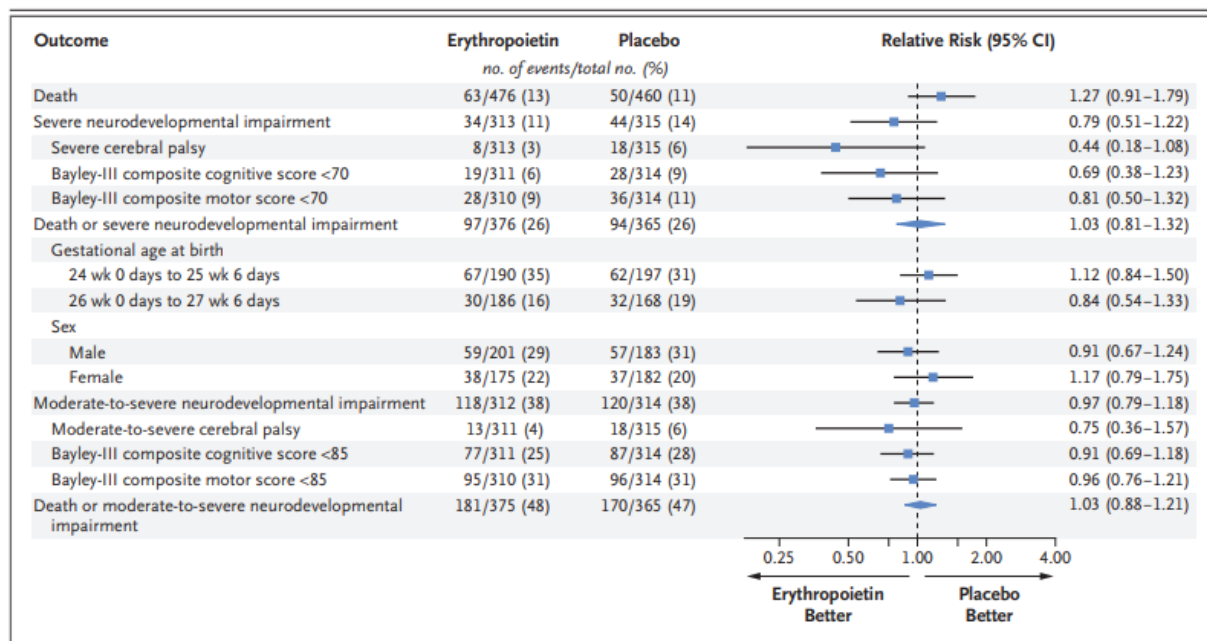


TABLA 5 Resultados de eficacia Primario y Secundario

Hendrik S. and et al, realizaron un estudio tipo metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA), para Investigar si la administración profiláctica de eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) en recién nacidos muy prematuros mejora los resultados del desarrollo neurológico a los 18 a 24 meses de edad corregida. La extracción y el análisis de datos siguieron los métodos estándar del grupo Cochrane donde el resultado primario fue el número de bebés con un Índice de Desarrollo Mental (MDI) <70 en las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley y los resultados secundarios incluyeron un índice de desarrollo psicomotor <70, parálisis cerebral, discapacidad visual y discapacidad auditiva. Este estudio concluyó que la administración de rhEPO como profilaxis, mejoró el desarrollo cognitivo de los lactantes muy prematuros, según la escala de evaluación del índice de Desarrollo Mental a una edad corregida de 18 a 24 meses, sin afectar otros resultados del desarrollo neurológico.^{21,27}

Los efectos de terapia con rhEPO sobre MDI, se midió en un corte a la evaluación con un puntaje de <70 y/o <70. La terapia profiláctica en grupo de muy prematuros redujo significativamente la incidencia de un MDI <70 a la edad corregida de 18 a 24 meses, con una OR (IC del 95%) de 0,51 (0,31-0,81), $p = 0,005$ ²¹ (Tabla 6)

Las definiciones de los otros resultados secundarios (parálisis cerebral, discapacidad visual grave, discapacidad auditiva grave y cualquier discapacidad del desarrollo neurológico) mostraron alguna variación entre los estudios incluidos. Como se muestra en la (Tabla 7), no hubo un efecto significativo de rhEPO en ninguno de estos resultados en el metanálisis. El OR combinado (IC del 95%) de cualquier deterioro del desarrollo neurológico fue 0,55 (0,28-1,08), $p = 0,08$, con una heterogeneidad estadística sustancial entre los estudios incluidos ($\chi^2 = 10,38$, $P = 0,02$, $I^2 = 71\%$)²¹

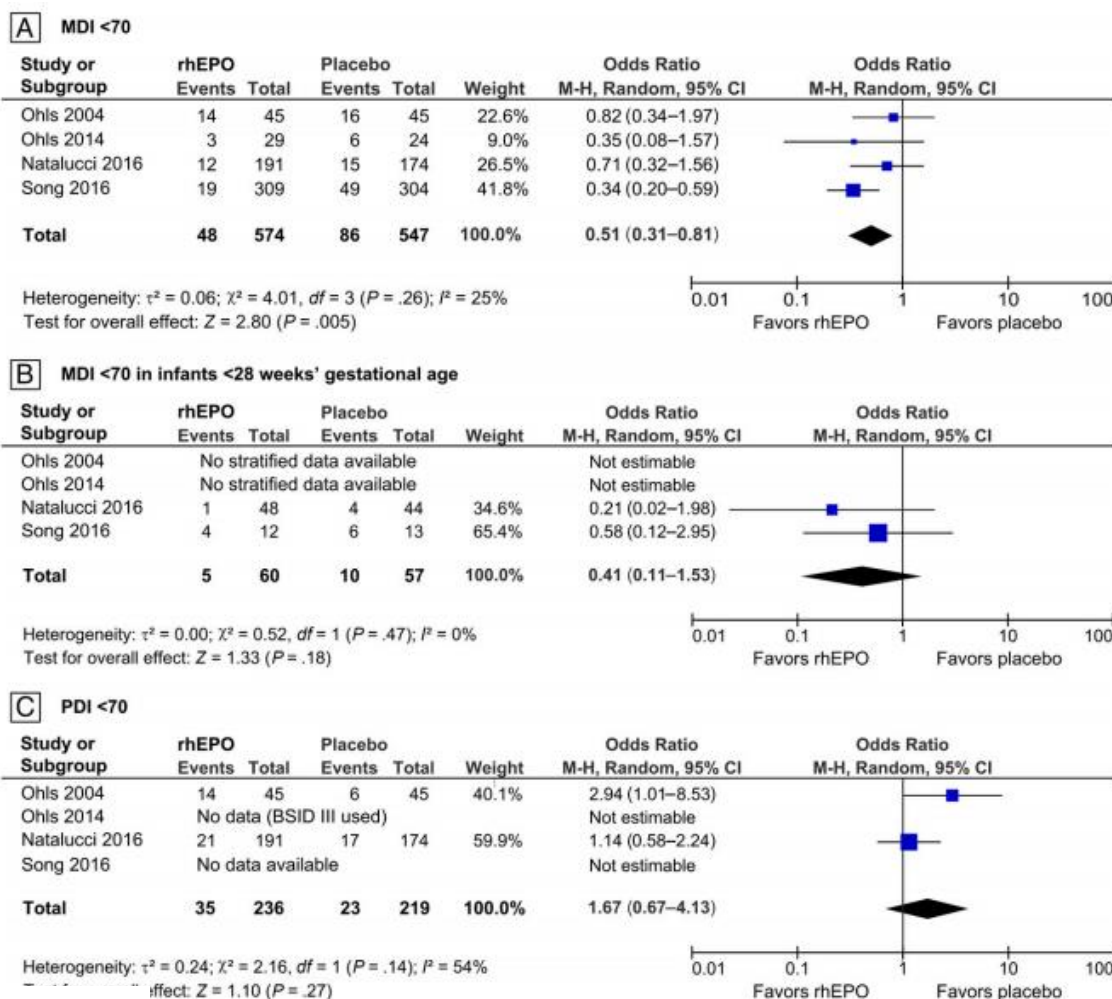


TABLE 6

Effects of rhEPO on neurodevelopment, as assessed by BSID-II or BSID-III at 18 to 24 months' corrected age. Forest plots show the effects on the number of infants with an MDI <70 (BSID-II) or cognitive score <85 (BSID-III) in all infants (primary outcome, A), in infants <28 0/7 weeks' gestational age (planned subgroup analysis, B), and on the number of infants with a PDI <70 as assessed by BSID-II (secondary outcome, C). M-H, Mantel-Haenszel.

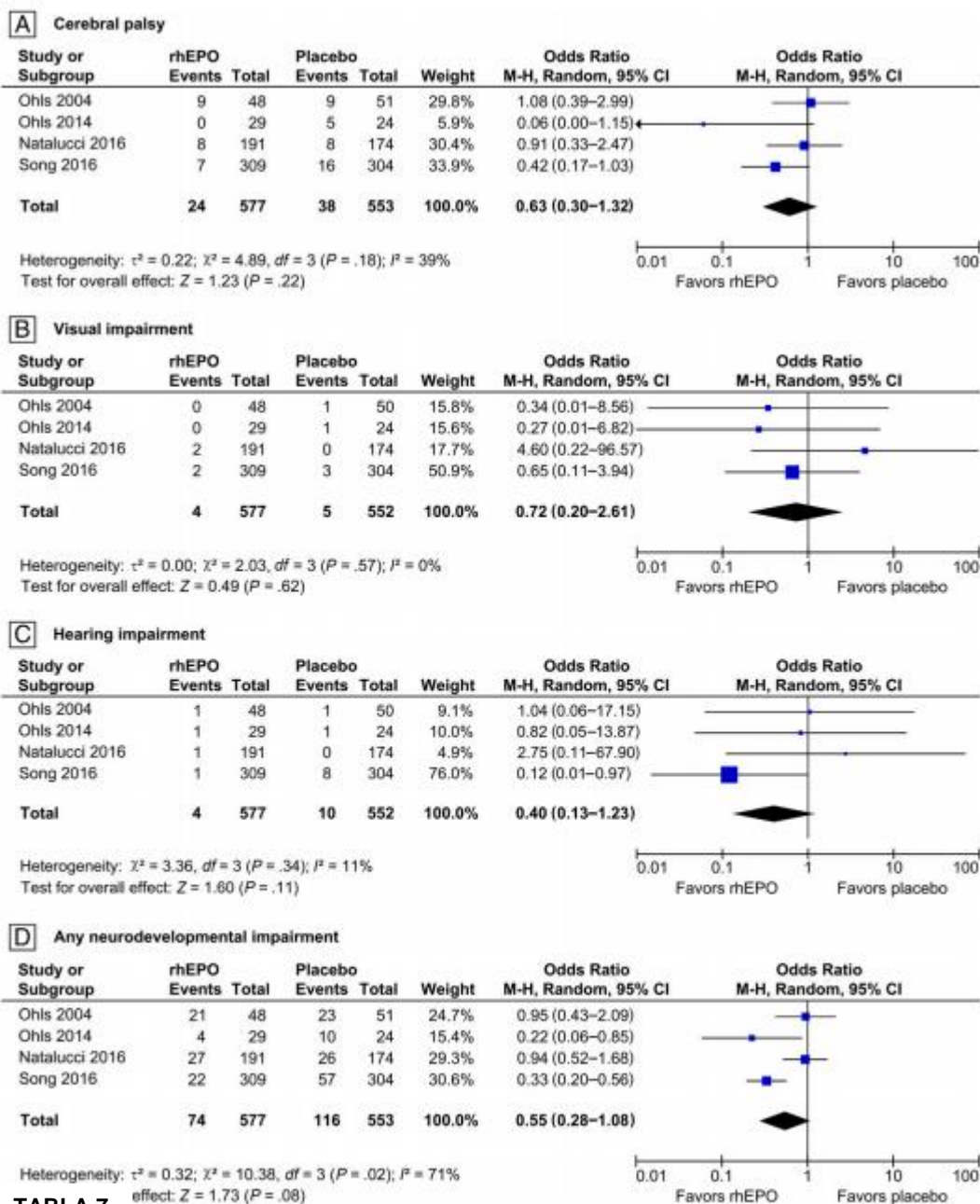


TABLE 7

Effects of rhEPO on secondary outcomes at 18 to 24 months' corrected age. Forest plots show the effects on cerebral palsy (A), severe visual impairment (B), severe hearing impairment (C), and any neurodevelopmental impairment (D). M-H, Mantel-Haenszel.

Abdul Razak y Asif Hussain, realizaron una revisión sistemática y un metanálisis, el objetivo de este estudio fue examinar el papel de la eritropoyetina (Epo) en la encefalopatía hipóxica isquémica (EIH) perinatal. En los resultados, se observó una disminución en la tendencia del riesgo de muerte en lactantes a los cuales se les administró Epo [Epo con o sin hipotermia: cinco ECA, 368 participantes, riesgo relativo (RR) 0,74, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,47-1,19, nivel de evidencia bajo; Epo sin hipotermia: cuatro ECA, 318 participantes, RR 0,89, IC del 95%: 0,49 a 1,32, nivel de evidencia bajo]. Se comparó a grupos que recibieron el tratamiento con Epo sin hipotermia, con el grupo placebo, donde resultó en una reducción del riesgo de parálisis cerebral (dos ECA, 230 participantes, RR 0,47, IC del 95%: 0,27-0,80, nivel de evidencia moderado) y del deterioro cognitivo de forma moderado a grave (dos ECA, 226 participantes, RR 0,49, IC del 95% 0,28-0,85, nivel de evidencia moderado), por lo tanto el estudio concluyó que la administración de Epo en recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica perinatal reduce el riesgo de lesión cerebral, parálisis cerebral y deterioro cognitivo²² (Tabla 8)

| Erythropoietin compared to placebo or no intervention for moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy | | | | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Patient or population: Term and late preterm infants | | | | | | |
| Setting: Moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy | | | | | | |
| Intervention: Erythropoietin | | | | | | |
| Comparison: Placebo or no intervention | | | | | | |
| Outcomes | Anticipated absolute effects* (95% CI) | | Relative effect (M-H, fixed, 95% CI) | No. of participants (studies) | Heterogeneity (I ²) | Certainty of the evidence (GRADE) |
| | Risk with placebo | Risk with erythropoietin | | | | |
| Erythropoietin without hypothermia | | | | | | |
| Death | 147 per 1000 | 131 per 1000 (72–194) | RR 0.89 (0.49–1.32) | 318 (4 RCTs) | 0% | ⊕⊕○○ Low ^{b,c} |
| Cerebral palsy | 280 per 1000 | 131 per 1000 (76–224) | RR 0.47 (0.27–0.80) | 230 (2 RCTs) | 0% | ⊕⊕⊕○ Moderate ^d |
| Moderate to severe cognitive impairment | 276 per 1000 | 135 per 1000 (77–234) | RR 0.49 (0.28–0.85) | 226 (2 RCTs) | 0% | ⊕⊕⊕○ Moderate ^d |
| Erythropoietin with or without hypothermia | | | | | | |
| Death | 153 per 1000 | 114 per 1000 (72–183) | RR 0.74 (0.47–1.19) | 368 (5 RCTs) | 0% | ⊕⊕○○ Low ^{b,c} |
| Brain injury on MRI | 693 per 1000 | 485 per 1000 (367–638) | RR 0.70 (0.53–0.92) | 148 (2 RCTs) | 0% | ⊕⊕⊕○ Moderate ^e |

TABLA 8 Resumen de resultados

Huiqing Sun, et al, realizaron estudios tipo ensayos clínicos aleatorios prospectivos originales realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la Universidad de Zhengzhou, China. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la profilaxis temprana con la eritropoyetina recombinante humana (rhEpo), en dosis mínimas sobre el desarrollo de retinopatía (ROP) en lactantes muy prematuros. Los recién nacidos recibieron la administración de rhEPO (n = 950; 500 U / kg, grupo rhEPO) o solución salina (n = 948, grupo control) por vía intravenosa dentro de las 72 h posteriores al nacimiento y luego una vez cada dos días durante 2 semanas. La incidencia total de retinopatía del prematuro no fue significativamente diferente entre los dos grupos (10,2% frente a. 13,2%, p = 0,055). Un análisis posterior mostró que el grupo rhEPO tenía tasas más bajas de tipo 2 ROP que el grupo control (2,2% vs. 4,1%, RR 0,98; IC del 95% 0,96 a 1,00; p = 0,021). Este estudio concluyó, que la administración repetida de rhEPO en dosis bajas no tiene una influencia significativa en el desarrollo de ROP; sin embargo, puede ser eficaz para la retinopatía del prematuro de tipo 2 en lactantes varones o lactantes con edad gestacional > 28 semanas y peso al nacer > 1500 g²³ (Tabla 9)

| Outcomes | Control n = 948 | rhEPO n = 950 | RR (95% CI) | P value |
|---------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|---------|
| Death, n (%) | 70/948 (7.4) | 38/950 (4.0) | 0.9 (0.94–0.99) | 0.001 |
| ROP, n (%) | 116/878 (13.2) | 93/912 (10.2) | 0.97 (0.93–1.00) | 0.055 |
| Type 1 ROP, n (%) | 28/878 (3.2) | 23/912 (2.5) | 0.99 (0.98–1.01) | 0.478 |
| Type 2 ROP, n (%) | 36/878 (4.1) | 20/912 (2.2) | 0.98 (0.96–1.00) | 0.021 |
| Type 1 or Type 2 ROP, n (%) | 64/878 (7.3) | 43/912 (4.7) | 0.97 (0.95–1.00) | 0.022 |
| Mild ROP, n (%) | 52 /878(5.9) | 50/912 (5.5) | 1.00 (0.97–1.02) | 0.760 |
| Hospital acquired sepsis, n (%) | 255 (26.9) | 232 (24.4) | 0.97 (0.92–1.0) | 0.227 |
| BPD, n (%) | 210 (22.2) | 181 (19.1) | 0.96 (0.92–1.01) | 0.100 |
| NEC, n (%) | 51 (5.4) | 29 (3.1) | 0.98 (0.96–1.00) | 0.012 |
| IVH (\geq grade 3), n (%) | 72 (7.6) | 37 (3.9) | 0.96 (0.94–0.98) | 0.001 |
| Mechanical ventilation, d | 3.3 \pm 7.4 | 2.9 \pm 5.5 | 0.41 (-0.39–1.23) | 0.313 |

CI, confidence interval; rhEPO, recombinant human erythropoietin; ROP, retinopathy of prematurity. BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage

TABLA 9 Resultados de la ROP y otros resultados en dos grupos

DISCUCCIÓN

De los artículos revisados, los más recientes llegan a la conclusión de no encontrar diferencias significativas entre los grupos de recién nacidos prematuros tratados con eritropoyetina y el grupo placebo, en cuanto al resultado de mejora del deterioro neuronal, en estos pacientes. A pesar de ello, existen limitaciones en diferentes variables y, además, controversias con otros estudios, que llegaron a conclusiones totalmente diferentes.

SE Juul, et al, realizó un ensayo aleatorizado multicéntrico, observando que no hubo diferencias en el efecto del tratamiento con eritropoyetina y el grupo placebo, según la edad gestacional y el sexo, además no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el resultado primario de muerte o deterioro grave del desarrollo neurológico a los 2 años de edad.¹⁹ Natalucci y col. informaron previamente los mismos hallazgos para la eritropoyetina a los 2 años en un ensayo más pequeño (365 recién nacidos prematuros).²⁰ Estos resultados contrastan con la conclusión de un metaanálisis de cuatro ensayos aleatorizados que mostró que la eritropoyetina redujo el riesgo de una puntuación del índice de desarrollo mental de menos de 70 a una edad posmenstrual de 18 a 22 meses, pero no mostró ningún efecto significativo con respecto a la función motora, auditiva o visual.^{21, 27, 28}

Neubauer y col. informaron en un estudio observacional que los lactantes extremadamente prematuros tratados con eritropoyetina tenían resultados de desarrollo neurológico notablemente mejores que los lactantes no tratados a una edad de 6 a 7 años y de 10 a 13 años.^{25, 26, 32}

Giancarlo Natalucci, et al, realizó un estudio de fase 3, que se diseñó como un ensayo multicéntrico en lactantes muy prematuros nacidos entre las 26 semanas 0 días y las 31 semanas 6 días de gestación, donde se administró eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) o un volumen equivalente de solución salina isotónica (NaCl, 0,9%) placebo por vía intravenosa antes de las 3 horas, entre las 12 y las 18 horas y entre las 36 y 42 horas después del nacimiento. El examen del neurodesarrollo evaluado con la escala de Bayley del desarrollo infantil segunda edición, se realizó a los 2 años de edad corregida, donde se concluyó que entre los recién nacidos muy prematuros que recibieron rhEPO profiláctica temprana en dosis altas para la neuroprotección, en comparación con los recién nacidos que recibieron placebo, no hubo

diferencias estadísticamente significativas en los resultados del desarrollo neurológico a los 2 años.^{26, 29}

Una limitación de este ensayo fue el uso de pruebas de desarrollo neurológico a los 2 años de edad, que proporcionan información menos confiable que las evaluaciones realizadas a edades más avanzadas. En algunos niños que nacieron prematuros, las evaluaciones realizadas a edades más avanzadas muestran que los resultados del desarrollo neurológico son mejores que cuando el niño fue evaluado a una edad más temprana; por lo que se necesita un seguimiento a largo plazo de los estudios mencionados, para identificar variables cognitivas y físicas que pueden no ser evidentes hasta más adelante en la vida.^{30,31, 32}

Los resultados del presente metaanálisis indican claramente que se necesitan más ensayos clínicos para investigar cuestiones abiertas sobre la administración profiláctica de rhEPO en recién nacidos prematuros, como el momento y la dosificación óptimos de la rhEPO para la neuroprotección en estos pacientes y si es significativa en todos los grupos de prematuridad.³²

No encontramos diferencias significativas entre los grupos en los eventos adversos graves, incluidos los que se sabe que ocurren en adultos que reciben tratamientos con eritropoyetina a largo plazo (p. Ej., hipertensión, trombosis y policitemia), o en las complicaciones comunes que se sabe que ocurren en prematuros extremadamente infantiles. En la mayoría de artículos revisados, el tratamiento con eritropoyetina no dio como resultado una tasa más alta o una mayor gravedad de la retinopatía del prematuro que el placebo.^{31, 33, 34}

CONCLUSIÓN

La conclusión de esta revisión sobre el uso de eritropoyetina en prematuros, es que no hubo relación hacia un efecto significativo sobre la mejora del neurodesarrollo que se esperaba encontrar, a pesar de los ensayos preclínicos que parecían muy prometedores, sobre la neuroprotección. Debido a las limitaciones, y que se observaron contrastes con artículos mencionados, es necesario seguimientos y nuevos estudios que complementen la información obtenida hasta el momento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2019, noviembre). *Nacimientos prematuros*. OMS. <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> > [Accessed 9 May 2021].
2. Ota Nakasone, A. (2018). Manejo neonatal del prematuro: Avances en el Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3). <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2106>
3. Casado Gómez, C., Moya Maya, A., & Corrales González, A. (2019). The very premature newborn: Difficulties in the school. *Enfermería global: Revista electrónica trimestral de enfermería*, 18(3), 554–578. <https://doi.org/10.6018/eglobal.18.3.347121>
4. Ministerio de Salud. (2019, 16 noviembre). *Vigilancia epidemiológica perinatal y neonatal*. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-epidemiologica-perinatal-y-neonatal/>
5. Ostrowski, D., & Heinrich, R. (2018). Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *Journal of Clinical Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.3390/jcm7020024>
6. Cánovas-Ahedo, M., & Alonso-Alconada, D. (2019). Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *anales de pediatría*, 91(1). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.007>
7. Wells Logan, J., Allred, E., N. Fichorova, R., Engelke, S., Dammann, O., & Leviton, A. (2014). Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns. *Cytokine*, 69(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.04.009>

8. Figueras Aloy, J. (2010). Eritropoyetina en neonatología. *anales de pediatría*, 73(6), 301–304. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.004>
9. Martínez Orgado, J. (2014). Estrategias de neuroprotección en el recién nacido. *Anales de Pediatría Continuada*, 12(2), 85–89. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(14\)70174-X](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(14)70174-X)
10. Robaina Castellanos, G., & Riesgo Rodríguez, S. (2015). La encefalopatía de la prematuridad, una entidad nosológica en expansión. *Revista Cubana de Pediatría*, 87(2), 224–240. <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n2/ped10215.pdf>
11. Dawn Gano, K. Andersen, S., Colin Partridge, J., L. Bonifacio, S., Glidden, D., M. Ferriero, D., & et al. (2015). Diminished white matter injury over time in a cohort of premature newborns. *Journal of Pediatr*, 166(1), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.009>
12. Michael Eisenhut, & Samyami Choudhury. (2017). In premature newborns intraventricular hemorrhage causes cerebral vasospasm and associated neurodisability via Heme-Induced Inflammasome-Mediated interleukin-1 production and nitric oxide depletion. *Front Neurol*, 8, 423. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00423>
13. M. Ward, R., & C. Beachy, J. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(20), 8–16. [https://doi.org/10.1016/s1470-0328\(03\)00012-0](https://doi.org/10.1016/s1470-0328(03)00012-0)
14. Dawn Gano. (2016). White Matter Injury in Premature Newborns. *NEONATAL NETWORK*, 35(2). <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.2.73>
15. Revanna Gopagondanahalli, K., Jingang Li, C. Fahey, M., W. Hunt, R., Graham Jenkin, L. Miller, S., & Atul Malhotra. (2016). Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*, 4(114). <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00114>

16. Fauchere, J., M. Koller, B., Tschopp, A., Dame, C., & et al. (2015). Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*, 167(1). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.052>
17. K. Ohls, R., Kamath-Rayne, B., D. Christensen, R., E. Wiedmeier, S., Rosenberg, A., & et al. (2014). Cognitive Outcomes of Preterm Infants Randomized to Darbepoetin, Erythropoietin, or Placebo. *Pediatrics*, 133(6), 1023–1030. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4307>
18. McAdams RM, McPherson RJ, Mayock DE, Juul SE. Outcomes of extremely low birth weight infants given early high-dose erythropoietin. *J Perinatol*. 2013;**33**(3):226–30. doi: 10.1038/jp.2012.78.
19. E. Juul, S., E. Mayock, D., A. Comstock, B., & J. Heagerty, P. (2015). Neuroprotective potential of erythropoietin in neonates; design of a randomized trial. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 1(27). <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0028-z>
20. E. Juul, S., Comstock, C., Wadhawan, R., Mayock, D., E. Courtney, S., Robinson, T., & et al. (2020). A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 233–243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423>
21. S Fischer, H., J Reibel, N., Bühner, C., & Dame, C. (2017). Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 139(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4317>
22. Razak, A., & Hussain, A. (2019). Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Perinat. Med.* Published. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0360>
23. Huiqing Sun, Song, J., Kang, W., Wang, Y., Sun, X., Chongchen Zhou, Hong Xiong, & et al. (2020). Effect of early prophylactic low-dose recombinant human erythropoietin on

- retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Journal of Translational Medicine*, 18(397). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02562-y>
24. Wei-jie Guan, P., & Nan-shan Zhong, M. (2020). Erythropoietin in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 382(19). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2002493>
25. Natalucci, G., Latal, B., Koller, B., Rügger, C., Sick, B., Held, L., & et al. (2017). Effect of Early Prophylactic High-Dose Recombinant Human Erythropoietin in Very Preterm Infants on Neurodevelopmental Outcome at 2 Years: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, 315(19), 2079–2085. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5504>
26. Sheldon, A., Windsor, C., Sop Lee, B., Arteaga Cabeza, O., & M. Ferriero, D. (2017). Erythropoietin Treatment Exacerbates Moderate Injury after Hypoxia-Ischemia in Neonatal Superoxide Dismutase Transgenic Mice. *Developmental Neuroscience*, 39((1–4)), 228–237. <https://doi.org/10.1159/000472710>
27. Brown, M., Eichorst, D., Lala-Black, B., & Gonzalez, R. (2015). Higher Cumulative Doses of Erythropoietin and Developmental Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics*, 124(4), 681–687. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2701>
28. Christof Dame, C. (2016). Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *Annals of Neurology*, 80(6), 952. <https://doi.org/10.1002/ana.24787>
29. Sihanidou, T., & Spiliopoulou, C. (2020). Pharmacological Neuroprotection of the Preterm Brain: Current Evidence and Perspectives. *American Journal of Perinatology*. Published. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716710>
30. E. Juul, S., & C. Pet, G. (2015). Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clin Perinatol*, 42(3), 469–481. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.004>

31. Vijayeta Rangarajan, & E. Juul, S. (2014). Erythropoietin: Emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatric Neurology*, 51(4), 481–488.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.008>
32. Jayasree Nair, & H. Kumar, V. (2018). Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel)*, 5(7), 99. <https://doi.org/10.3390/children5070099>
33. E. Juul, S., A. Comstock, B., J. Heagerty, P., E. Mayock, D., M. Goodman, A., & et al. (2018). High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial - Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*, 113(4), 331–338. <https://doi.org/10.1159/000486820>
34. D’Cunha, R., Schmidt, R., A. Widness, J., M. Mock, D., Xiaoyu Yan, A. Cress, G., & et al. (2019). Target-Mediated Disposition Population Pharmacokinetics Model of Erythropoietin in Premature Neonates Following Multiple Intravenous and Subcutaneous Dosing Regimens. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(138).
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105013>