

Anemia neonatal

G.Arca, X. Carbonell-Estrany

Servicio de Neonatología. Hospital Clínic.

Agrupación Sanitaria. Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona

CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La anemia comporta la reducción de la masa de glóbulos rojos (GR), de la concentración de hemoglobina (Hb) o del hematocrito (Ht). Los valores hematológicos normales varían en función de la edad gestacional y de la edad cronológica.

La anemia durante la primera semana de vida se confirma si los valores de hematíes descienden por debajo de 5.000.000 por mm³, Ht central <45% (en sangre capilar pueden encontrarse valores hasta 10% superiores) o hemoglobina <15g/dL pero la necesidad de tratamiento dependerá de la clínica y de la edad gestacional. Hay que tener en cuenta que la vida media de los hematíes está reducida un 20-25% en el RN a término (RNT) y hasta un 50% en el pretérmino (RNP), que la Hb del RN es más sensible que la del adulto al estrés oxidativo, pero más resistente a la lisis osmótica y que en las extensiones de sangre periférica del RN sano es más frecuente encontrar eritroblastos y esferocitos, así como células pluripotenciales.

En condiciones normales durante las primeras semanas de vida va disminuyendo la producción de hematíes a la vez que aumenta la proporción de hemoglobina A (con lo que aumenta la liberación de oxígeno a los tejidos) y se almacena hierro para la posterior hematopoyesis. A las 8-12 semanas (tabla I) los niveles de hemoglobina alcanzan su punto más bajo (unos 11 g/dL), disminuye la oferta de oxígeno a los tejidos, se estimula la

producción de eritropoyetina y, por ende, la de hematíes.

La anemia de la prematuridad es un grado más acentuado de la anemia fisiológica. El nivel mínimo de hemoglobina se alcanza antes que en el neonato a término porque la supervivencia de los hematíes es menor y la velocidad de crecimiento del prematuro es mayor. El nivel mínimo de hemoglobina también es más bajo que en el RNT (unos 9g/dL), puesto que la eritropoyetina se estimula con valores menores (7-9g/dL), al ser menores las necesidades de oxígeno del pretérmino. Los depósitos de hierro también son menores en el prematuro por lo que se agotan antes en la fase hematopoyética. Por otra parte, en el RNT el 70-80% de hemoglobina es fetal (HbF) y en prematuros hasta el 97%. Es bien conocido que este tipo de hemoglobina tiene más afinidad por el oxígeno, por tanto en iguales condiciones los prematuros tendrán más dificultad para liberar oxígeno hacia los tejidos.

DIAGNÓSTICO

Etiológico

La anemia tiene su origen en pérdidas sanguíneas, procesos destructivos de los GR o falta de producción. Las anemias secundarias a pérdidas hemáticas pueden originarse anteparto (hemorragia feto-materna o feto-fetal), intraparto (accidentes obstétricos o malformaciones de los vasos de cordón o placenta) o posparto (hemorragias internas,

Tabla I. Valores normales de Hemoglobina en la etapa neonatal

Semana	RNT	RNP(1,2-2,5Kg)	RNP(<1,2Kg)
0	17,0(14,0-20,0)	16,4(13,5-19,0)	16,0(13,0-18,0)
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0
Hb mínima(media)	10,3(9,5-11,0)	9,0(8,0-10,0)	7,1(6,5-9,0)
Edad del nadir	6-12semanas	5-10semanas	4-8semanas

De H. W. Taeusch, R. A. Ballard, C. A. Gleason. *Avery's diseases of the newborn*. Filadelfia: Saunders, 2004.

RNT: recién nacido a término. RNP: recién nacido pretérmino.

exceso de extracciones sanguíneas). Después del primer mes de vida las causas más frecuentes, son la hipoplasia fisiológica y las enfermedades congénitas. (Tabla II).

- El momento de aparición de la anemia es útil en el diagnóstico etiológico. Si aparece el primer día de vida puede tratarse una isoimmunización Rh o ABO o una anemia de causa hemorrágica. A partir del segundo día hasta el mes de vida será más probablemente una anemia de causa infecciosa, hemorrágica, una esferocitosis hereditaria o una anemia hemolítica no esferocítica. Entre el mes y los tres meses de vida se pensará en una anemia fisiológica, por déficit de folato, congénita hipoplásica o anemia de la prematuridad.

CLÍNICA

El signo más frecuente es la palidez de piel y mucosas (además de ictericia en la anemia hemolítica). Según la etiología y la veloci-

dad de instauración se acompañará de otras manifestaciones:

- En la anemia aguda con gran pérdida de volumen aparece clínica de hipovolemia y shock, con signos de insuficiencia respiratoria (taquipnea, distrés) y cardíaca (taquicardia, hipotensión, disminución de PVC), mala perfusión periférica y acidosis metabólica.
- En la anemia hemorrágica crónica predomina la palidez, con escasa o ausente sintomatología respiratoria y hemodinámica.
- En la anemia hemolítica crónica aparece ictericia además de la palidez, así como hepatoesplenomegalia por aumento de los focos eritropoyéticos extramedulares.
- En la anemia del prematuro puede observarse fatiga en la alimentación, estacionamiento ponderal, taquipnea, taquicardia, acidosis metabólica, apne-

Tabla II. Causas de anemia en el recién nacido

<p>1. Hemorrágicas: - Antes y durante el parto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia placentaria (placenta previa, desprendimiento placentario...) - Hemorragia del cordón umbilical (ruptura de vasos aberrantes, inserción velamentosa, hematoma de cordón). - Hemorragia fetal: <i>transfusión feto-materna</i> (8% de los embarazos, crónica o aguda), <i>feto-placentaria</i> (cesárea con extracción del feto por encima del nivel de la placenta, tumoración placentaria, hematoma, nudos o prolapso oculto de cordón), <i>feto-fetal</i> (placenta monocorial con anastomosis arteriovenosas), <i>yatrógena</i>. <p>- Período neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad hemorrágica del recién nacido. - Hemorragia intracraneal: en relación con prematuridad, segundo gemelo, parto de nalgas o parto rápido, hipoxia. - Cefalohematoma masivo, hemorragia subgaleal o caput hemorrágico. - Retroperitoneal: renal o suprarenal. - Rotura hepática o esplénica. - Gastrointestinal: ulcus, enterocolitis necrotizante, sonda nasogástrica (descartar deglución de sangre materna). - Umbilical. - Anemia yatrógena (extracciones múltiples, sobretudo en el prematuro).
<p>2. Hemolíticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoinmune (incompatibilidad grupo y Rh). - Autoinmune materna. - Infecciones. - Constitucionales (esferocitosis hereditaria, enzimopenia, hemoglobinopatía) - Tóxicos (inmune, fármacoinducida). - Alteraciones mecánicas de hematíes (CID, hemangioma). - Carencia de vitamina E.
<p>3. Hipoplásicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia hipoplásica fisiológica: en el RN a término (6^a-12^a semana de vida), en el RN prematuro (4^a-10^a semana de vida). - Anemia aplásica congénita: Anemia de Blackfan-Diamond, Anemia de Fanconi, Diseritropoyética, Estren-Damesheck, Aplasia idiopática. - Anemia aplásica secundaria: Leucemia congénita, infecciones (rubéola, parvovirus), Albers-Schonberg, Benjamin, anemia postransfusión (extrauterina o intrauterina por isoimmunización).

as, aumento del requerimiento de O₂ (postprandial, por apneas).

En la evaluación diagnóstica es importante investigar los antecedentes familiares (anemia, ictericia, cálculos biliares, esplenectomía, grupo sanguíneo y Rh) y la historia obstétrica (alteraciones placentarias, tiempo de ligadura del cordón, hemorragia visible, fármacos, isoinmunización sanguínea).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS BÁSICAS:

- Hemograma: recordar que la presencia de eritroblastos es normal hasta el 4^º día de vida y que en la hemorragia aguda, el hematocrito puede mantenerse normal por vasoconstricción compensadora.
- Reticulocitos: deben ser del 4-6% los primeros 3 días de vida. Son el mejor indicador del tipo de anemia (aumento en la pérdida crónica y la hemólisis, descenso en la infección y en los defectos de producción). (Tabla III).
- Bilirrubina: es tan importante la determinación puntual como su evolución (velocidad de ascenso) en la anemia hemolítica, pues condiciona el tratamiento.
- Grupo y Rh. Test de Coombs (directo, indirecto): positivo en las anemias hemolíticas inmunes por incompatibilidad ABO o Rh. Puede ser falsamente negativo si el título de anticuerpos es bajo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Tabla III):

- En la anemia hemorrágica aguda: descenso del hematocrito, reticulocitos

normales (posteriormente aumento de bilirrubina si el sangrado es interno).

- En la anemia hemorrágica crónica: descenso del hematocrito y aumento de los reticulocitos.
- En la anemia hemolítica: descenso del hematocrito, aumento de reticulocitos y de bilirrubina (con test de Coombs directo positivo si es inmune).
- En la anemia aplásica: descenso del hematocrito y de reticulocitos (<4%).

Otras exploraciones para el diagnóstico etiológico:

- Extensión de sangre para morfología eritrocitaria (hay que orientar el diagnóstico de sospecha pues con frecuencia se ven hematíes dismórficos en el neonato sin traducción patológica).
- Test de Kleihauer-Betke en sangre materna para descartar transfusión fetomaterna: determina la cantidad de hemoglobina fetal en sangre materna (1 hematíe fetal por 100 maternos indica transfusión importante, de unos 25 mL); es fiable si no hay otros trastornos que aumenten la cantidad de hemoglobina F, como en la isoinmunización ABO (hematíes lisados).
- Test de Apt en hemorragia digestiva para descartar sangre deglutida materna: detecta la presencia de hemoglobina A materna en heces o aspirado gástrico o en heces (la técnica habitual es colorimétrica, por lo que en heces el diagnóstico es difícil si la cantidad de sangre es escasa. Si se realiza electroforesis de hemoglobinas, aparecerá un pico de Hb materna y uno de Hb fetal).
- Ecografía cerebral y abdominal.
- Estudio de la coagulación.
- Estudio de infecciones: TORCH, herpes, parvovirus, CMV, lúes.

Tabla III. Alteraciones analíticas y diagnóstico diferencial (*adaptada Cloherty. 2005*)

Reticulocitos	Bilirrubina	Bilirrubina	Morfología eritrocitaria	Diagnóstico
N ó ↓	N	(-)	N	An.fisiológica (RNAT, prematuro) An.hioplásica congénita An. aplásica
N ó ↑	N	(-)	N Microcítica, hipocroma	Hemorragia aguda Transfusión F-M crónica Transfusión F-F
↑	↑	(+)	N Esferocitos	Hemólisis inmune (Rh o autoanticuerpos maternos) Hemólisis inmune (ABO)
N ó ↑	↑	(-)	Esferocitos Eliptocitos Microcitos hipocromos Espiculados Esquistocitos y fragmentos eritrocitarios Células en mordida (cuerpos de Heinz) N	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Sd talasemia alfa o gamma Déficit piruvatoquinasa CID, otros procesos microangiopáticos Déficit Glu-6-p-DH Infecciones, hemorragia encapsulada (cefalohematoma)

↓, disminuido; ↑ aumentado; N: normal

- Estudio médula ósea: útil en la anemia hemolítica sin reticulocitosis y en la anemia hiporregenerativa.
- Estudio a los padres: hemograma, extensión de sangre, índices y enzimas eritrocitarios.
- Electroforesis de las hemoglobinas y enzimas eritrocitarios: pasado el periodo neonatal.

TRATAMIENTO

1. Transfusión concentrado de hematíes:

No hay unas indicaciones inamovibles de transfusión (tabla IV). Las tendencias son cada vez más restrictivas: cuando aparece compromiso en la oxigenación tisular (hipoxia), que depende de la concentración de hemoglobina, de su curva de disociación, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno.

Tabla IV. Indicaciones de transfusión

Hematocrito < 20% (Hb < 6) en:

RN asintomático pero reticulocitos <100.000/mm³.

En anemia hemolítica postisoimmunización, aunque asintomático (ver pauta de Isoimmunización).

Hematocrito < 30% (Hb < 9) y:

- FiO₂ en cabezal <35%
- FiO₂ en cabezal <30% pero <24h vida o <72h vida en <1000 g.
- CPAP o VM con MAP <6 cmH₂O.
- Crisis de apnea y bradicardia (>9 en 12h ó 2 en 24h que requieren ambú), en tratamiento correcto con metilxantinas.
- Taquicardia >180 lat/min ó taquipnea >80resp/min en las últimas 24 h.
- Incremento peso <10g/d, 4 d (con ingesta calórica >100Kcal/Kg/d).
- Intervención quirúrgica.

Hematocrito < 35% (Hb < 11) y:

- FiO₂ en cabezal > 35%.
- FiO₂ en cabezal <35 % pero <24h de vida o <72 h vida en <1000g.
- CPAP o VM con MAP > 6-8 cmH₂O.
- Sepsis, ECN, ductus sintomático, displasia broncopulmonar.

Hematocrito <40 (Hb <13) y:

- FiO₂ en cabezal <40% pero <24h vida o <72h vida en <1000g.

En shock hipovolémico:

- Transfusión inmediata, independientemente del valor de hematocrito.
- Antes extraer sangre para analítica (mientras no llegue la sangre, profundir suero fisiológico para restitución de volumen).
- Cantidad: 10-20 mL/Kg en 30-60 minutos (según la rapidez de la pérdida y la edad gestacional: reposición más lenta cuanto más prematuro).

Vía: vena umbilical.

Los **riesgos** de la transfusión son:

- La sobrecarga de volumen,
- la hemólisis,
- la sensibilización a antígenos eritrocitarios,
- la hiperpotasemia,
- la enfermedad injerto-contra-huésped,
- las infecciones (virus)

Por lo tanto es muy importante obtener el consentimiento informado por escrito antes de la primera transfusión.

Los **efectos** de la transfusión son:

- aumento del hematocrito
- aumento del transporte de oxígeno
- aumento de hierro
- disminución de la capacidad regenerativa de la médula ósea (supresión de la EPO endógena y de la producción eritropoyética.

Se transfunden **hematíes irradiados** (5000 rad) en:

- Neonatos en los que se sospecha una inmunodeficiencia
- Fetos (transfusiones intrauterinas)
- RN previamente transfundidos intraútero
- Prematuros < 1200-1500g.
- RN con inmunodeficiencias adquiridas
- RN con linfopenia (<500 l/mm³)

Volumen a transfundir:

- El volumen de transfusión puede calcularse del modo siguiente: peso en Kg x 80 x (Ht deseado- Ht observado)/Ht de la sangre a transfundir.
- La volemia media del RN es de 80 ml/Kg; el Ht del concentrado de hematíes es de 60-90% y debe comprobarse antes de la transfusión. Rutinariamente: 15 mL/Kg. Cantidades mayores o en niños lábiles: considerar transfundir esta cantidad en 2 veces con un intervalo de 6-12 horas. Si la pérdida sanguínea es tan importante como para provocar un shock hipovolémico por hemorragia, lo ideal es administrar sangre fresca total (o reconstituida) a dosis de 20ml/kg, en una hora. Posteriormente, si el Ht sigue en descenso se debe valorar tratamiento quirúrgico.
- Cuando se comprueba insuficiencia cardiaca grave por anemia aguda, la administración rápida de sangre puede empeorar la situación hemodinámica y motivar edema pulmonar, al pasar líquido del espacio extravascula al intravascular. Para evitarlo es útil la práctica clínica de una exanguinotransfusión parcial con concentrado de hematíes,

recambiando la cantidad de sangre obtenida con la fórmula: $80 \times \text{Kg} \times (\text{Ht deseado} - \text{Ht inicial}) / \text{Ht inicial} \times \text{Ht deseado} / \text{Ht del concentrado}$.

Vía de la transfusión:

- Vía única. Por ella no deben pasar otras perfusiones ni fármacos.
- Central o periférica, pero de calibre suficiente (no transfundir por sylastic 0,2 mm por que se obstruye fácilmente). Tener en cuenta que en las vías centrales se puede infundir a ritmos más elevados, pero el riesgo de sobrecarga es mayor.
- Se puede administrar con jeringa, intercalando conexión adecuada con filtro.

Duración de la transfusión:

1-3 horas. Tiempo máximo en niños inestables o fáciles de descompensar por sobrecarga (cardiopatías, PCA, DBP...) o en prematuros por riesgo de aumento de presión intracraneal y sangrado intraventricular.

Otras consideraciones:

- Descontar el volumen transfundido del aporte hídrico total.
- Durante la trasfusión no aportar otros líquidos, a parte de glucosa para mantener la glucemia y las bombas de infusión continua de sedantes, analgésicos o inotropos. Si el niño precisa volumen se puede aumentar el ritmo del concentrado.
- Controlar la glucemia cada hora. Si es inferior a 45 mg/dL: se disminuye el ritmo de la transfusión y se aumenta el aporte de glucosa. Si es inferior a 40 mg/dL: se administra además un bolus

de glucosa 10% 2mL/kg, vía EV y si es inferior a 30 mg/dL: se administra el bolus, se suspende la transfusión y se reinician los aportes previos hasta que la glucemia está recuperada.

- Si el RN estaba con bomba de insulina, al suspender o disminuir los aportes de glucosa, probablemente precise disminuir el ritmo o parar la bomba. En estos casos la glucemia debe controlarse más a menudo (cada 30 minutos).
- Si el niño recibe alimentación enteral se iniciará la transfusión 1-2 horas después de la toma y quedará a dieta hasta que ésta finalice.
- En los niños hemodinámicamente inestables o fácilmente descompensables se valorará la administración de una dosis de diurético una vez iniciada la transfusión (a los 30 min. - 1 hora): furosemida oral o endovenosa, 0,5-1 mg/Kg (endovenosa tarda unos 20 minutos en iniciar su efecto).
- Diagnóstico precoz: debe atrasarse hasta por lo menos 10 días de cualquier transfusión de hemoderivados.

Fraccionamiento y caducidad de la bolsa: fraccionar sangre de un solo donante en 4 a 8 alícuotas y anotar su caducidad (1 mes). Individualizar la indicación de transfusión si hay que cambiar de donante.

2. Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO)+ hierro en la anemia del prematuro.

En los prematuros la inhibición de la eritropoyesis y destrucción eritrocitaria es más importante que en el término provocando una disminución más intensa y precoz de la concentración de Hb. Pueden desarrollarse síntomas de hipoxia tisular sin que se reini-

cie una producción adecuada de Epo. Esta respuesta inadecuada a esta hormona se vuelve el principal mecanismo involucrado en la anemia de la prematuridad a partir de la tercera semana de vida.

El futuro del tratamiento con rHuEPO

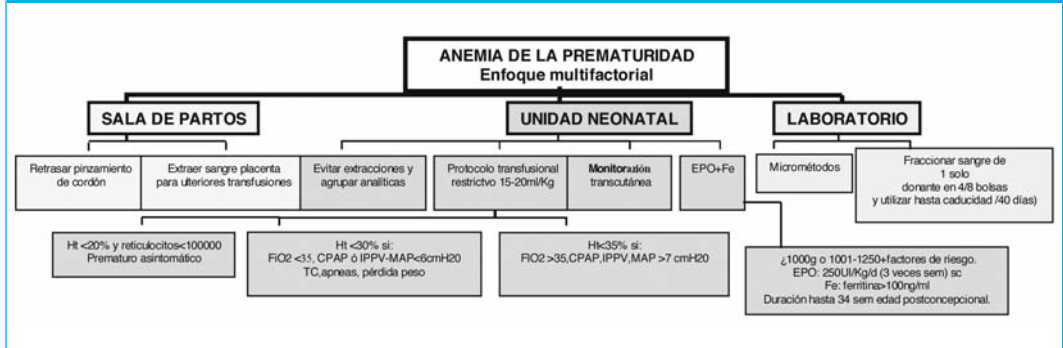
La administración precoz de rHuEPO+Fe, obviamente, no puede prevenir las transfusiones que se deban realizar precozmente debido a las flebotomías-, sobretodo en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y en neonatos con enfermedades graves, pero existe evidencia que pueden evitar las transfusiones tardías. Esto permite disminuir el número de transfusiones más que el número de recién nacidos transfundidos, hecho que hoy en día puede tener una limitada utilidad pues los bancos de sangre modernos permiten fraccionar sangre de un solo donante en 4 a 8 bolsas y utilizarlas hasta su caducidad (35-42 días), con lo que la exposición a nuevos donantes disminuye considerablemente

No se ha llegado a consensuar un protocolo respecto a la utilización de esta hormona. Las indicaciones actuales de tratamiento con rHuEPO son cada vez más restrictivas, y se limitaría a los RNP con un peso al nacer <1000g o entre 1000-1250g en asociación con algunos factores de riesgo para la transfusión (Ht <46% al nacer y la necesidad de CPAP o de VPPI >48h, extracciones sanguíneas >9ml dentro de la primeras 48 h de vida con CPAP o VPPI, y transfusión sanguínea las primeras 48 horas de vida).

• Pauta:

- Inicio de rHu-EPO a los 3-7 días de vida. Dosis: 250 UI/Kg, 3 veces por semana, vía sc o ev durante 4 horas o

Tabla V. Algoritmo terapéutico y preventivo de la anemia de la prematuridad. Enfoque multifactorial. Carbonell- Estrany X. et al. J.Perinat Med 2005.



en 24 horas mezclada con la alimentación parenteral.

- Inicio de sulfato ferroso a los 3-7 días después de la rHu-EPO. Si la tolerancia es correcta se administra por vía oral, 2-4-6-8-12 (media de 8) mg/Kg/día vía oral en 2-4 veces al día). La vía ev se puede utilizar excepcionalmente, con hierro-dextrano a dosis de 1mg/kg/dia. Se deben mantener niveles de ferritina > 100ng/ml o índices de saturación de transferrina (IST) > 16%.

- **Duración:** 4-6 semanas, hasta las 35 semanas de edad postconcepcional.

El verdadero enfoque de la anemia en el prematuro debe ser multifactorial, (Tabla V) minimizando las causas que disminuyen la masa eritrocitaria y potenciando las que la aumentan. Se pueden reducir las transfusiones precoces con medidas preventivas, como la transfusión placentaria (retrasar el pinzamiento del cordón umbilical 15-30seg). Las flebotomías pueden reducirse mediante la mejoría de las técnicas (ultramicrométodos) así como la no utilización de procedimientos invasivos. También puede considerarse, aun-

que aún es difícil técnicamente y tiene un alto riesgo de contaminación bacteriana, recoger y procesar la sangre de la placenta para poderla transfundir más adelante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cloherty J, Stark A. Manual de cuidados intensivos neonatales, 4ª edición 2005. Ed Masson.
2. Jiménez R, Figueras J, Botet F. Neonatología, procedimientos diagnósticos y terapéuticos. 2ª edición 1995. Ed Espaxs.
3. Maier RF et al: High versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. J Pediatr 1998; 132: 866-70.
4. Maier RF et al: Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000g. J Pediatr 2000; 136: 220-4.
5. Meyer MP et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. J Pediatr 1996; 129:258-63.

6. Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *Ann Esp Pediatr* 1998; 49: 46-48.
7. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity--where do we stand? *J Perinat Med*. 2005; 33(4):277-86.
8. Donato H, Ferro H. Human recombinant erythropoietin therapy. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66(1): 51-69.
9. Meyer MP. Transfusion thresholds for preterm infants. *J Pediatr*. 2007 Jun; 150(6): e90-1.
10. Robin K, Ohls, Richard A, Ehrenkranz, Linda L, Wright, James A, Lemons, et al. Effects of Early Erythropoietin Therapy on the Transfusion Requirements of Preterm Infants Below 1250 Grams Birth Weight: A Multi-center, Randomized. *Pediatrics* 2001; 108; 934-942.
11. Robyr R, Quarello E, Ville Y. Management of fetofetal transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2005 Sep; 25(9):786-95.