



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

C. M. N. 20 De Noviembre.

ANEMIA DEL PREMATURO

TESIS.

Que para obtener el título de:

MEDICO PEDIATRA

Presenta:

Dra. Amparo Méndez Marquina



ISSSTE

Asesora.- Dra. Verónica Morales Cruz

Noviembre 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANEMIA DEL PREMATURO

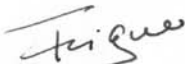
Dra. Amparo Méndez Marquina

R3 Pediatría Médica

C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. Siegfried Augusto Figueroa Barkow



PROFESOR TITULAR DEL CURSO



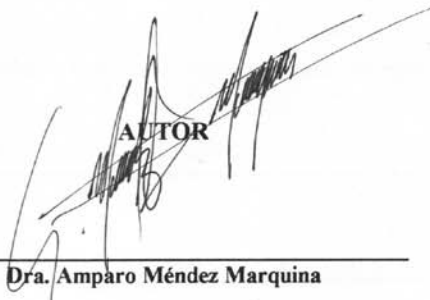
Dr. Miguel Angel Pezzoti y Renteria

ASESOR



Dra. Verónica Morales Cruz

AUTOR



Dra. Amparo Méndez Marquina

INDICE

TEMA	PÁGINA
1.- INTRODUCCION.....	5
2.- FISIOLOGIA.....	8
2.1 Mecanismo de Acción de la Eritropoyetina.....	9
3.- ETIOLOGIA.....	14
4.- FISIOPATOLOGIA.....	17
4.1 Volumen Sanguíneo Requerido en exámenes de laboratorio común.....	18
5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.....	21
6.- RUTA DIAGNOSTICA.....	25
6.1 Diagnostico Diferencial por laboratorio.....	29
7.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	30
7.1 Periodo Neonatal Temprano.....	30
7.2 Periodo Neonatal Tardío.....	30
7.3 Anemia Hipocrómica Microcítica.....	30
7.4 Anemia Macroítica.....	31
7.5 Anemia Normocromica con Reticulocitos aumentados.....	31
7.6 Anemia Normocitica Normocromica con disminución de Reticulocitos...	32
8.- TRATAMIENTO.....	33
8.1 Transfusión sanguínea.....	33
1.1. 8.1.1 Criterios de transfusión.....	34
8.2 Eritropoyetina Recombinante Humana.....	35
8.3 Medicamentos Utilizados en la Anemia del Prematuro.....	37
8.4 Prevención.....	39
9.- COMPLICACIONES.....	40
9.1 Complicaciones infecciosas.....	41
9.2 Complicaciones Metabólicas.....	42
9.3 Complicaciones Cardiacas y Vasculares.....	43
9.4 Complicaciones Hemorrágicas.....	43
9.5 Lesiones Eritrocitarias.....	43
9.6 Complicaciones inmunológicas.....	43
9.7 Otras.....	43
10.- PRONOSTICO.....	43
11.- BIBLIOGRAFIA.....	44
12.- ABREVIATURAS.....	47

ANEMIA DEL PREMATURO

INTRODUCCION

Los problemas médicos asociados a la prematurez son frecuentemente complejos y requieren de un manejo multidisciplinario. Durante el periodo neonatal y los meses siguientes se producen cambios significativos debido a que se trata de pacientes muy inmaduros, con riesgos de morbilidad y mortalidad muy elevados, presentando una supervivencia calculada para los neonatos con una edad gestacional menor a 24 semanas del 0% y los porcentajes a las 28, 29 y 30 semanas aumentan del 15,55 y 79% respectivamente. (2)

La tasa de supervivencia de los recién nacidos de bajo peso al nacer (peso inferior a 2,500g) moderadamente bajo al nacer (1,500-2,500g) y extremadamente bajo al nacer (inferior a 1,500g) ha aumentado en las tres últimas décadas. El niño con peso inferior a 750g tiene más de un 30% de posibilidades de supervivencia, mientras que la tasa de supervivencia para aquellos cuyo peso es mayor de 1,000g supera el 90%.

Es bien conocido que las concentraciones de hemoglobina disminuyen en todos los infantes durante los primeros meses después del nacimiento, esto es llamado Anemia Fisiológica del Lactante. En los pacientes prematuros, el descenso de la hemoglobina es más importante y más rápido a consecuencia de diversos factores fisiológicos; presentándose una anemia hipo regenerativa del tipo transitorio a lo cual se le conoce como Anemia del Prematuro.

La frecuencia de Anemia del Prematuro se comporta con una relación inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. Dicha anemia se presenta en más del 80% de recién nacidos con peso bajo al nacimiento y en el 95% de recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacimiento. La Anemia del Prematuro por lo general afecta a lactantes de 32 semanas de edad gestacional o menores, y la incidencia máxima se encuentra alrededor de la 3ª a la 13ª semanas de vida.

Todos los recién nacidos prematuros con anemia presentan un escaso incremento de las concentraciones de eritropoyetina a pesar de que el oxígeno disponible para los tejidos se encuentra disminuido y por lo consiguiente se presentan datos francos de anemia. Diversos estudios a lo largo de la última década destacan que, aunque muchos de los neonatos pueden encontrarse asintomáticos

a pesar de encontrarse con hemoglobina por debajo de 7 mg/dl, muchos otros con las mismas cifras de hemoglobina, presentan signos clínicos de anemia, que aunque no se resuelven con un sola adición de hierro, folato o vitamina E.

Durante los últimos 10 a 15 años, el uso de sangre y productos sanguíneos ha sido el manejo esencial en estos pacientes. El mejorar la sintomatología aguda ha sido el principal objetivo de casi todos los estudios del prematuro anémico, pero el beneficio de la transfusión a un plazo más largo o de cualquier terapéutica alternativa aún es incierto. Hoy, la comprensión de los mecanismos de los cuales depende la anemia del prematuro y las actuales recomendaciones en cuanto a terapéutica de la misma, se encuentra bajo cambio continuo.

A pesar de todo, aún existen controversias con respecto a las indicaciones para iniciar la transfusión de eritrocitos en los pacientes prematuros y aunque en algunas circunstancias, los beneficios de la transfusión superan a los riesgos potenciales derivados de esta, nuestra limitación en el conocimiento de la fisiopatología de la anemia lleva al médico a la práctica de transfusiones mal fundamentadas y a proporciones dudosas entre el riesgo y el beneficio.

Durante los últimos años se han publicado múltiples estudios clínicos en los que se valora el uso de eritropoyetina para prevenir la anemia y tratarla en los recién nacidos prematuros. En 1994 Maier y colaboradores publicaron el primer estudio multicéntrico en los que se valoró el efecto de la eritropoyetina sobre la necesidad de transfusiones y mostraron que los prematuros más pequeños y más enfermos que tienen mayor riesgo de transfusión, podrían beneficiarse del tratamiento con eritropoyetina.

Aunque se ha acumulado mucha información acerca del tratamiento para la anemia del prematuro, quedan muchas preguntas por resolver. La evolución de la práctica clínica en el cuidado de lactantes prematuros muy graves sigue afectando el número de transfusiones necesarias durante la hospitalización. Se ha demostrado que tanto el decremento de las pérdidas por flebotomía como las recomendaciones de pautas estandarizadas para transfusión, reducen en mucho los requerimientos de transfusiones en los recién nacidos prematuros. La administración de eritropoyetina probablemente disminuye aún más las necesidades de transfusión; sin embargo, el impacto directo de cada una de estas acciones no se ha estudiado de manera prospectiva.

Quedan por definir los indicadores de anemia más útiles en la práctica clínica que va a exigir intervención terapéutica. Encontrar un marcador simple de anemia y sin penetración corporal aún es un tema de discusión; pero lo más importante es considerar, los riesgos del tratamiento con transfusión y el requerimiento de administración parenteral repetida de eritropoyetina, cuando se elige como una acción preventiva o terapéutica. El recién nacido asintomático muestra considerablemente tolerancia a la anemia, sin efectos nocivos y sin necesidad de cualquier incremento de la masa eritrocitaria.

Actualmente se están siguiendo lineamientos para determinar en qué momento se debe transfundir a un paciente prematuro basándose en el umbral de hematocrito y, actualmente; se está estandarizando en rangos menores que en épocas anteriores se determinaba la necesidad inherente de transfusión, y así mismo, ya se toma en cuenta la patología de base del paciente. Es posible que el apego a dichas pautas de tratamiento, disminuyan las necesidades de transfusión y mejore en el médico la comprensión del impacto fisiológico de la anemia en los recién nacidos prematuros de tal forma que cualquier medida novedosa en el manejo de la anemia del prematuro será bienvenida.

FISIOLOGIA

El eritrocito y su molécula de hemoglobina, son los principales transportadores de oxígeno en todo el organismo y el transportador subsecuente del “gas de desecho”, el dióxido de carbono, mismo que se elimina en los pulmones (1). Así, el eritrocito sirve como un mecanismo importante para sostener la vida del organismo (2). La saturación de oxígeno de la hemoglobina contenida en el eritrocito, es a base de oxígeno ambiental inspirado y, subsecuentemente, ese oxígeno es suministrado hacia los tejidos sistémicos para satisfacer las demandas de producción de energía que se requieren para el funcionamiento y crecimiento celular (3). El número inadecuado de eritrocitos necesarios para proporcionar oxígeno a los tejidos con el fin de satisfacer las demandas sistémicas, van a constituir el impacto fisiológico final de la anemia (4).

La eritropoyesis fetal ocurre en tres sitios diferentes: Saco vitelino, Hígado y Medula Ósea; la formación de glóbulos rojos en el saco vitelino es máxima entre la segunda y la decima semana de gestación. El hígado es el sitio de mayor eritropoyesis a partir de la decima hasta la vigesimosexta semana de gestación. La producción mieloide o de la médula ósea de las células rojas sanguíneas comienza alrededor de la decimoctava semana y persiste hasta la trigésima semana de vida fetal (5). La médula ósea, es el órgano eritropoyético principal al nacimiento y casi todos los eritrocitos son producidos en la médula ósea, aunque un porcentaje importante de eritropoyesis hepática persiste durante los primeros días de vida, esto en condiciones normales (5). Los sitios de eritropoyesis fetal ocasionalmente se reactivan en pacientes mayores con enfermedades hematológicas (2,5). Los estudios muestran, que la eritropoyesis fetal y materna ocurren de manera independiente durante toda la gestación y la eritropoyesis materna no estimula la producción de eritrocitos fetales (6).

La eritropoyetina, es una glicoproteína de 30.4kd va a regular la tasa de producción de eritrocitos y esta inicia su función después de la unión a sus receptores de superficie celular específico (15). El receptor de eritropoyetina en sí, carece de una actividad de cinasa intrínseca; sin embargo, después de la unión con la eritropoyetina se dimeriza y el complejo así formado activa a una proteína citoplásmica (tirosina cinasa o cinasa Janus JAK2). Después de la activación de JAK2, ocurre una fosforilación de la tirosina en diversas proteínas celulares, incluyendo a las proteínas activadoras de guanosina trifosfatasa con la cual hay transducción de la señal activando a la transcriptasa 5. Esta molécula recién fosforilada a su vez induce una cascada de otras respuestas celulares que originan finalmente la estimulación de la eritropoyesis (11) (FIG 1)

MECANISMO DE ACCION DE LA ERITROPOYETINA

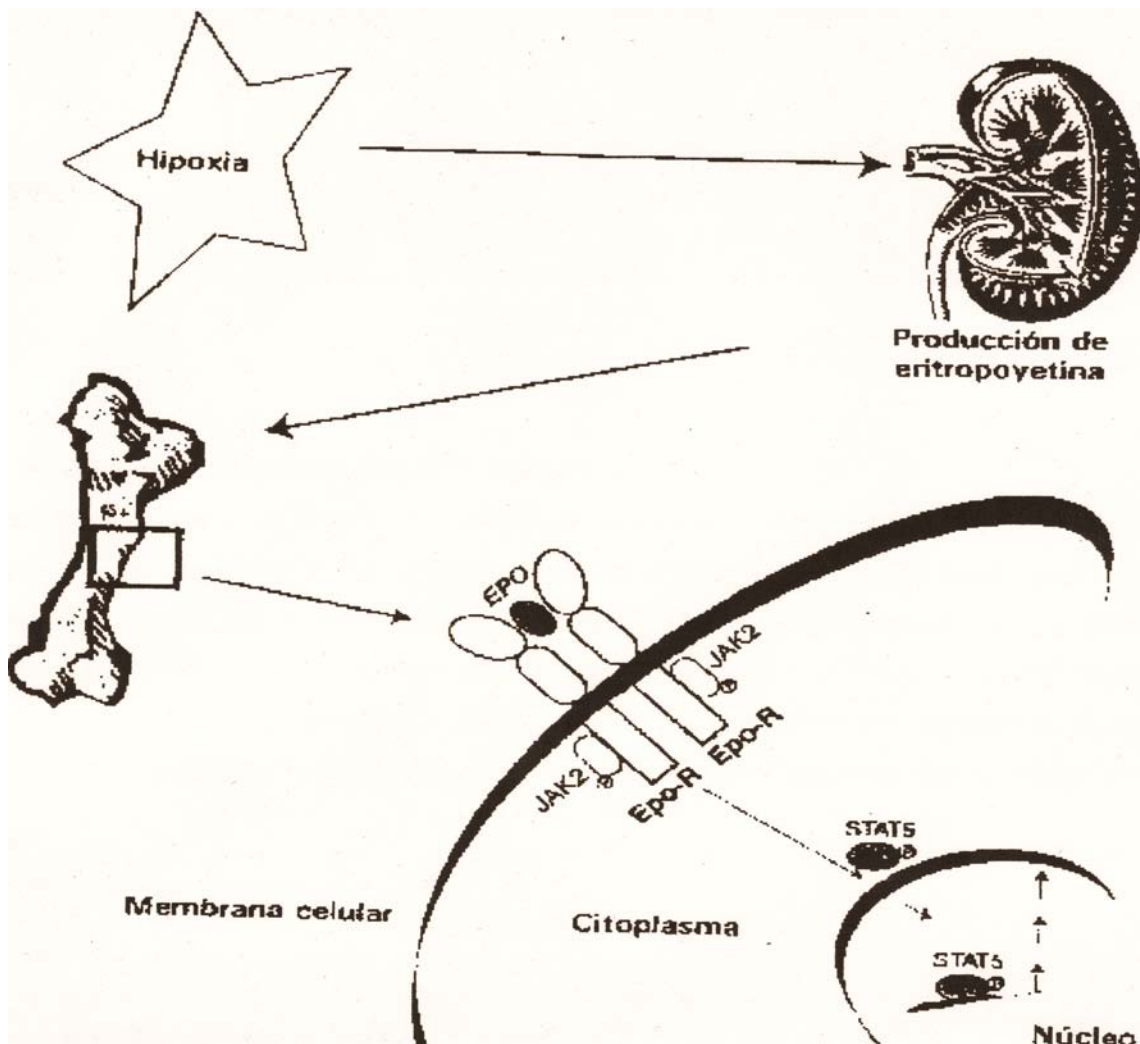


Fig. 1. La hipoxia estimula los riñones para que aumenten la producción de eritropoyetina que después circula hacia la médula ósea, donde interactúa con los receptores de eritropoyetina sobre la superficie de precursores eritroides, lo que aumenta la producción de eritrocitos. La unión de la eritropoyetina origina dimerización del receptor de eritropoyetina, seguida rápidamente por fosforilación de la cinasa Janus2 (JAK2) y transducción de señal de activadores de transcripción 5 (STAT5).

Fuente: Clínicas de Perinatología, Vol: 3,2000.

Durante el desarrollo fetal, el hígado parece ser la fuente principal de eritropoyetina. El hígado requiere de un periodo de hipoxia más prolongado para alcanzar una respuesta de eritropoyetina en comparación con el riñón. A pesar de que el mecanismo para la producción renal de eritropoyetina está presente en la vida fetal, este está regulado por factores vinculados con el desarrollo (edad

gestacional, peso) para producir concentraciones biológicas de eritropoyetina. Solo después que el feto alcanza una edad gestacional específica (aproximadamente de 36-37 SDEG), el riñón será el encargado de la producción total de eritropoyetina (7).

Se desconoce qué factores regulan el cambio en la producción de eritropoyetina desde el hígado hacia los riñones puesto que se han descrito concentraciones séricas normales de eritropoyetina, y hematocrito normal en fetos anéfricos, lo que demuestra que la producción renal de eritropoyetina no es crítica durante el desarrollo fetal a pesar del ambiente hipoxico in útero (8).

Aunque se desconoce el mecanismo exacto que regula la expresión de eritropoyetina en el feto, en los riñones del adulto, se inicia por un mecanismo detector de hipoxia en las células que producen eritropoyetina. El incremento en la expresión de la eritropoyetina depende de una cascada de fenómenos celulares estrechamente regulada. El mecanismo detector de hipoxia debe de estar intacto, y esta señal debe transferirse al núcleo. Los factores de transcripción como el factor inducible por hipoxia 1 y el factor nuclear hepático 4, deben permanecer estables en el núcleo para unirse a las regiones 5' promotora y 3' aumentadora del gen. La estabilidad del mRNA de la eritropoyetina debe estar presente para que ocurra la traducción (11).

La hemoglobina, el hematocrito y el conteo total de células rojas, se incrementan gradualmente durante toda la vida fetal, apreciándose un conteo extremadamente grande de células rojas con incremento en el contenido de hemoglobina de forma temprana en la vida fetal. El tamaño y el contenido de hemoglobina en esas células disminuye al completarse la gestación pero la concentración de hemoglobina no presenta cambios significativos. Próximo al nacimiento el volumen corpuscular medio y la concentración total de hemoglobina es alto. Muchos reticulocitos están presentes al inicio de la gestación y el porcentaje de estas células también disminuye conforme la edad fetal avanza (2).

La producción de la hemoglobina se incrementa marcadamente durante el último trimestre del embarazo, pero representa mayor importancia el incremento en el peso, el volumen sanguíneo y la hemoglobina corporal total que aumenta al triple durante ese periodo. La acumulación del hierro fetal es paralela al incremento de la hemoglobina corporal total. Las reservas de hierro neonatal al nacimiento también están directamente relacionadas al contenido total de hemoglobina corporal total y persisten durante toda la gestación. Los niños de término tienen más reservas de hierro que los prematuros (5).

En útero, la sangre fetal (vena umbilical) es saturada con oxígeno aproximadamente en un 50%. Esta hipoxia puede ser la responsable del incremento en los niveles de eritropoyetina y de la activación de la eritropoyesis observada en los neonatos posterior al nacimiento. Cuando los pulmones se oxigenan, la saturación de hemoglobina incrementa al 95% y la eritropoyesis disminuye. Durante las primeras 72 hrs de vida, ya no se detecta eritropoyetina, desaparecen los eritrocitos nucleados y los reticulocitos disminuyen por debajo del 1% (6).

La concentración de hemoglobina durante las primeras horas de vida incrementa a valores mayores que los observados en sangre de cordón. Este incremento relativo es debido a la reducción en el volumen plasmático y a un incremento absoluto debido a transfusión de sangre placentaria la ocurrirá cuando la cabeza del neonato se coloca por debajo del nivel de la placenta durante el nacimiento. Aproximadamente el 25% de la sangre placentaria pasa al neonato durante los primeros 15 segundos de vida; y al minuto un 50% de la sangre proveniente de la placenta es transfundida al neonato. El tiempo que se tarde en el pinzamiento del cordón va a determinar el volumen sanguíneo neonatal. El volumen sanguíneo en los recién nacidos de término (media de 85ml/kg) varía considerablemente (de 50 a 100 ml/kg) y el volumen sanguíneo del recién nacido prematuro (89 a 105 ml/kg) es ligeramente mayor que en los recién nacidos de término pero, gran parte es debido a un incremento en el volumen plasmático (3-4).

La hemoglobina fetal es la predominante en útero, la hemoglobina A que es la normal en la vida extrauterina se encuentra presente en un pequeño número de células, predominando la hemoglobina fetal (F). Esta proporción relativa varía con la edad gestacional y posteriormente al nacimiento, de forma gradual la hemoglobina F se sustituye por la hemoglobina A que es la que, en condiciones normales, persistirá toda la vida (3).

El transporte de oxígeno a los tejidos periféricos es regulado por diversos factores incluyendo: la capacidad de oxigenación sanguínea, el gasto cardíaco y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La capacidad de oxigenación está en función directa con la concentración de hemoglobina (1 gr. de hemoglobina se conjuga con 1.34 ml de oxígeno). Los cambios compensatorios en el gasto cardíaco pueden mantener el oxígeno en concentraciones normales cuando se está en condiciones en que la captación de oxígeno está significativamente reducida (8). La afinidad del oxígeno a la hemoglobina también influye en la entrega de oxígeno a los tejidos (5-6). La hemoglobina A se encuentra saturada en el 95% en sangre arterial, pero esta disminuye del 70 al 75% de saturación en la sangre venosa. La diferencia en el contenido de oxígeno arterial y venoso refleja la cantidad de oxígeno que puede ser reemplazado. Los cambios en la afinidad a la hemoglobina por el oxígeno

pueden influir en la entrega de oxígeno, en pocas palabras al incrementarse la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se reduce la entrega de oxígeno hacia los tejidos y cuando disminuye esta afinidad, se incrementa la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos (10).

La afinidad de la hemoglobina A con el oxígeno en solución, es mayor en comparación con la afinidad a la hemoglobina F (9). Paradójicamente, toda la sangre de los niños normales (HgbA) tiende a disminuir su afinidad por el oxígeno conforme la sangre neonatal (HgbF) va cambiando la estructura de su hemoglobina (11). Esta diferencia se relaciona con un intermediario del metabolismo de las células rojas sanguíneas; el 2,3 difosfoglicerato. Este fosfato orgánico interactúa con la hemoglobina A para disminuir su afinidad con el oxígeno. La hemoglobina fetal no interactúa con 2,3 DPG de forma significativa; consecuentemente, el contenido celular de hemoglobina F tiene alta afinidad por el oxígeno más que la hemoglobina A (10).

La disminución posnatal en la afinidad al oxígeno se acompaña de una reducción en la hemoglobina F y un incremento en la hemoglobina A. La afinidad sanguínea al oxígeno en los niños prematuros es más alta que en los niños de término, y los cambios posnatales normales (disminución en la afinidad al oxígeno e incremento en la entrega de oxígeno) sucede de forma más gradual (1, 5,6).

Al nacimiento la oxigenación mejora dando por resultado, un aporte sistémico de oxígeno mayor que excede por mucho el consumo de oxígeno. Sin un estímulo hipóxico para la producción de eritropoyetina, las concentraciones séricas de eritropoyetina disminuyen y la eritropoyesis declina con rapidez (12). La concentración de hemoglobina disminuye durante los primeros dos a tres meses de vida a medida que el neonato aumenta de peso, posteriormente permanece estable durante las siguientes semanas, tiempo durante el cual, se reinicia la eritropoyesis y después vuelve a incrementarse la hemoglobina durante el cuarto al sexto mes de vida en respuesta a una mayor producción de eritropoyetina (2,3).

Los recién nacidos prematuros también experimentan mejoría de la oxigenación después del nacimiento; sin embargo, la disminución en su hemoglobina es mayor que la observada en lactantes de término y parece ser proporcional al grado de prematuridad. Las concentraciones de eritropoyetina son mucho más bajas lo cual condiciona una anemia normocítica normocrómica denominada Anemia del Prematuro (11).

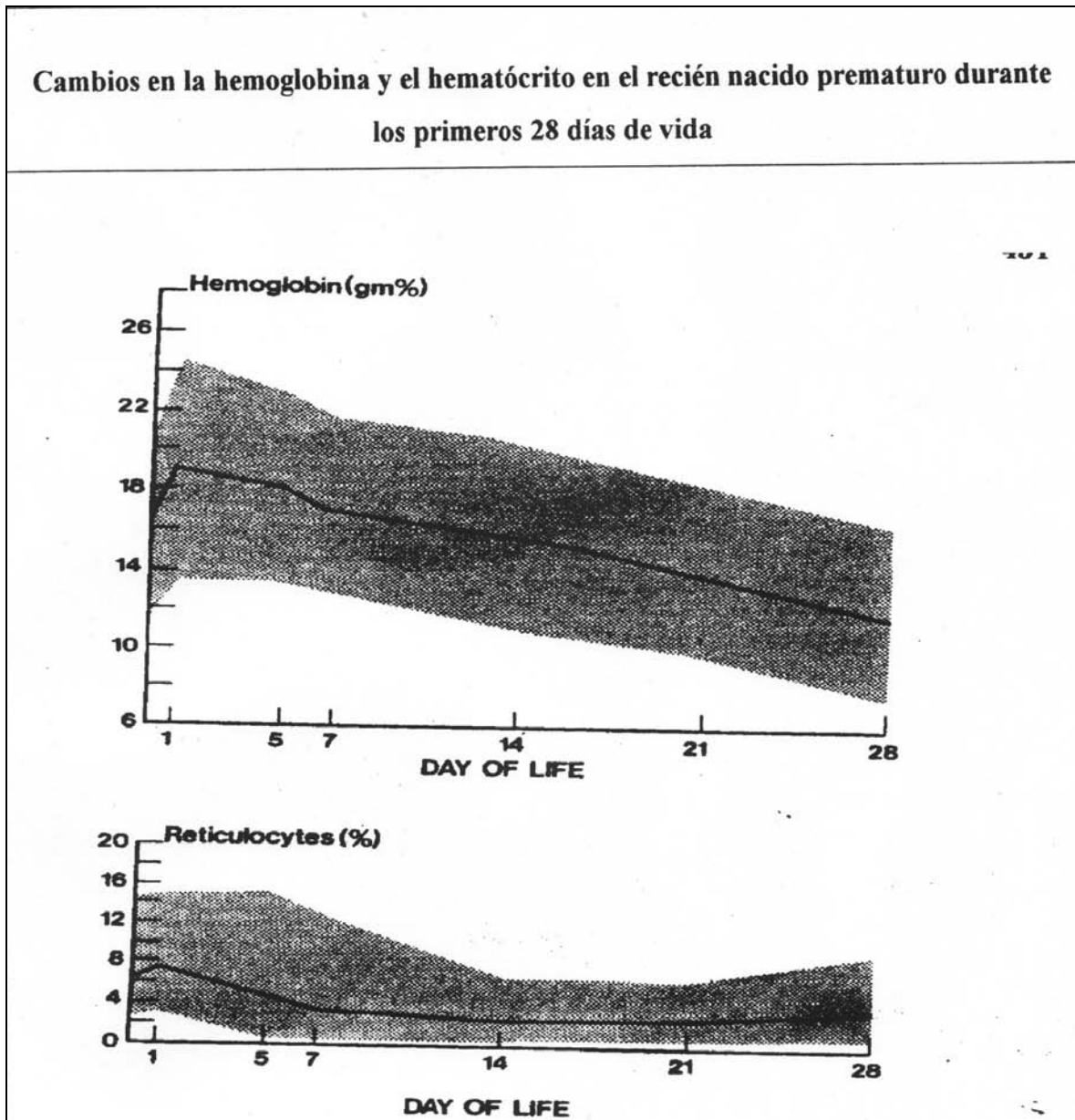


Fig. 2 Grafica realizada a partir de un estudio de 178 recién nacidos prematuros (menor de 36 SDG) tomados durante el día 0, 1, 5, 7, 14, 21 y 28. Fuente: Clínicas de Perinatología Vol.3, 2000.

ETIOLOGIA

Los mecanismos etiopatógenos de las anemias, varían en diferentes etapas del periodo neonatal. Al nacer y durante la primera semana de vida, la principal causa de anemia es la hemorragia aguda perinatal, de gravedad variable desde leve y poco evidente, hasta la que condiciona que el niño nazca en estado de choque. De todas las anemias del periodo neonatal, las que son de mayor importancia para el recién nacido prematuro son las anemias crónicas hipoproliferativas (13).

Durante la primera semana de vida, los desordenes hematológicos en recién nacidos, son evaluados por medio de la obtención de sangre por venopunción y a través del catéter central; el Hct. es obtenido mediante pequeñas muestras mismas que por ser periódicas y frecuentes, muchas de las veces pueden superar el 15% del volumen sanguíneo normal (3).

La presión parcial de oxígeno en la sangre arterial es considerablemente alta en los primeros meses de la vida fetal, dando como resultado que la eritropoyetina producida y la producción de eritrocitos casi sea similar durante los primeros 2 o 3 meses de edad gestacional. La concentración de hemoglobina en el recién nacido disminuye gradualmente, fenómeno que se va incrementando por la disminución en la vida media de los eritrocitos neonatales (90 días vs 120 días en adultos), en el recién nacido prematuro, el eritrocito solo puede sobrevivir de 35 a 50 días. Esta disminución en la vida media es el resultado de múltiples factores que incluyen: un nivel disminuido de ATP intracelular, disminución en la carnitina y la menor actividad enzimática eritrocitaria; incremento en la susceptibilidad a la peroxidación lipídica e incremento en la susceptibilidad a la fragmentación de la membrana celular (3-4).

También esta disminución es condicionada por un rápido incremento de peso en los recién nacidos prematuros con expansión de volumen plasmático y disminución en la masa eritrocitaria. También la sangre que se obtiene para las evaluaciones de laboratorio muchas veces es muy elevada provocando además pérdidas agudas (4-5).

Es importante aclarar que múltiples estudios señalan que, la primera causa de anemia del prematuro es, la inadecuada producción de eritropoyetina (1, 15, 16,18) aunado a su gran volumen de distribución y a una depuración más rápida, lo que da por resultado, un incremento en el metabolismo de la misma; estos fenómenos fisiológicos se resuelven de manera espontanea aproximadamente a la

edad de 3 a 6 meses posnatal (14).

Los recién nacidos prematuros también tienen disminución en los niveles plasmáticos y tisulares de vitamina E. Dicha vitamina actúa como un compuesto antiperoxidante que es vital para la integridad de los eritrocitos, por lo tanto, si existe carencia de vitamina E, los eritrocitos son más susceptibles a lesiones de la membrana y, consecuentemente, a hemólisis. Existen además dos factores independientes que están relacionados integralmente con dicha hemólisis: la composición de lípidos de la membrana eritrocitaria y los catalizadores de la peroxidación, La deficiencia de vitamina E persiste de dos a tres meses, tiempo durante el cual la absorción intestinal de vitamina E se vuelve similar a la de los recién nacidos de término (13).

La magnitud de la anemia en los recién nacidos prematuros, se relaciona directamente con el peso al nacer, y en gran parte, es una exageración de la anemia fisiológica de la lactancia, sin embargo, la anemia del prematuro difiere en varios aspectos de la anemia que se presenta en recién nacidos a término: 1.- el nivel al que disminuye la hemoglobina es más bajo en los prematuros (6.5 a 9 g/100ml) que los niños de término, (9.5 a 11 g/100ml). Esta diferencia puede estar en función de los menores requerimientos de oxígeno por los tejidos, ya que los recién nacidos prematuros consumen menor cantidad de oxígeno que los nacidos de término. De acuerdo a este concepto, la producción de eritropoyetina, en los niños nacidos de término, se dispara al llegar a niveles de hemoglobina entre 10 a 11 g/100ml, (14) mientras que, en los recién nacidos prematuros no se detecta eritropoyetina siendo que las concentraciones de hemoglobina se encuentra en niveles significativamente más bajos (15) 2.- Aunque la concentración de hemoglobina en los recién nacidos prematuros y nacidos de término es similar al nacimiento, el contenido total de hemoglobina y de hierro del organismo es significativamente menor en los prematuros; por consiguiente, la depleción de hierro se produce de forma más temprana en los prematuros (6).

El hierro, es un factor importante en la fisiología de la anemia, cuya deficiencia puede responder a la administración de hierro. Esta deficiencia también se observa en prematuros durante la anemia así como en la etapa previa a la anemia, por lo tanto, se puede considerar que su deficiencia también es un factor coadyuvante en la Anemia del Prematuro (24).

Si se habla de pérdidas masivas de sangre en el paciente prematuro, las principales causas son las observadas durante el periodo perinatal, y las que se observan con mayor frecuencia son: la

separación anormal de la placenta, las alteraciones en la inserción del cordón umbilical dentro de la placenta, las incisiones en la cara anterior de la placenta durante la cesárea o el pinzamiento rápido del cordón umbilical. Las pérdidas ocultas de sangre tienen una severidad variable y pueden suceder in útero como resultado de hemorragias feto-maternas, así como la transfusión de gemelo a gemelo (12).

En resumen, la anemia del prematuro se debe a tres causas principales: 1.- La disminución en la producción de eritropoyetina con un incremento en el metabolismo de la misma, 2.- Hemodilución asociada a un rápido incremento de la masa corporal y/o hemolisis secundaria a deficiencia de vitamina E y 3.- Las pérdidas sanguíneas por flebotomía. Así mismo también se asocian a los cambios de la hemoglobina fetal a la hemoglobina del adulto y a la depleción en las reservas de hierro (1, 2, 5,6).

Existen algunas otras enfermedades congénitas que pueden provocar anemia en el recién nacido prematuro como son: Hemolisis crónica, la Sepsis, deficiencia de vitamina K, C.I.D. , hemorragia intraventricular, deficiencia de vitamina B-12 y la falla en la médula ósea para la diferenciación de las células rojas, la anemia de Fanconi, anormalidades enzimáticas hereditarias y la eritroblastopenia transitoria que, aunque no son causa directa de anemia del prematuro, siempre deberán tenerse presentes; pero este tema se tocara de forma más completa en el capítulo de diagnóstico diferencial (4,6,8,14).

FISIOPATOLOGIA

La anemia del prematuro, es una condición clínica que se presenta preferentemente en los recién nacidos con peso de 1500g o menor y con edad gestacional menor o igual a 32 semanas (14). Se conoce como una anemia normocítica normocromica en donde existe disminución del hematocrito por debajo del 20 al 30% así como una cantidad insuficiente de reticulocitos periféricos (15) con la subsecuente disminución del oxígeno tisular.

Normalmente al nacimiento, la cantidad media de hemoglobina en los recién nacidos prematuros es de 16.7-17.9 mg/dl (7), presentando una caída rápida en las primeras semanas de vida, con un descenso máximo a las 6 semanas de vida (6). Los niveles pueden llegar a ser tan bajos como 7-10mg/dl o menores (7).

Posterior a la concepción y durante las primeras semanas de vida, los recién nacidos prematuros experimentan un incremento acelerado de la masa corporal; esto provoca una expansión rápida del volumen intravascular (31) e incremento en el volumen sanguíneo total. De forma compensatoria, hay disminución en la cantidad de células rojas circulantes, lo cual provoca disminución en los niveles de hematocrito (10).

La cantidad de eritropoyetina circulante también presenta una disminución importante durante los primeros días de la vida con un incremento en su depuración y una pobre respuesta a la hipoxia tisular. Esta disminución se impone a pesar del incremento en las demandas de oxígeno del recién nacido en crecimiento (32). Existe disminución importante de los precursores eritroides de la médula ósea (22) con una alta sensibilidad oxidante al estrés (3). Se aprecia por lo tanto, disminución de la habilidad para incrementar las concentraciones séricas de eritropoyetina a pesar de la disminución del oxígeno disponible para los tejidos y de la aparición de los signos de anemia (3).

Los progenitores eritroides de la médula ósea, son muy sensibles a la eritropoyetina y a las concentraciones de otros factores de crecimiento eritropoyético, de los cuales, depende la producción de eritrocitos como lo son: la interleucina3 y el factor estimulante de granulocitos y macrófagos que, a pesar de encontrarse normales, en el recién nacido prematuro presentan una respuesta muy pobre (7). Las proteínas de las cuales normalmente depende la transcripción de la

eritropoyetina, como los factores inducibles por la hipoxia-1 y otras proteínas de protección contra desintegración, también se encuentran ausentes en diferentes tejidos del recién nacido prematuro y por lo tanto no se puede incrementar la transcripción de la eritropoyetina en estos tejidos (14)

Volumen sanguíneo requerido en exámenes de laboratorio comunes

	ml.
Hb, Hct, Plaquetas	0.11
Gases sanguíneos	0.44
Electrolitos	0.21
Bilirrubinas	0.14
Calcio	0.14
Proteínas totales, albumina	0.21
TP, TPT, Fibrinógeno	0.90

Fig. 3 Volumen sanguíneo calculado en base a tubos para muestras neonatales de uso convencional en las Unidades de Cuidados Intensivo Neonatales de Estados Unidos.

Fuente: Pediatrics Vol: 5, 2000.

La hipoxia, se considera una causa muy importante y frecuente de lesión y muerte celular ya que, esta, desvía a la respiración aerobia celular hacia la respiración oxidativa anaerobia. Una de las causas más frecuentes de hipoxia, es la pérdida de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre como ocurre en las anemias, las células así expuestas pueden adaptarse, sufrir lesión o morir. La adaptación es la que se ve con más frecuencia en respuesta a la hipoxia, lo cual provoca una reducción en la masa celular para lograr un equilibrio entre las necesidades metabólicas y la disponibilidad de oxígeno (14).

La alteración principal en el recién nacido prematuro anémico es, la disminución en los transportadores de oxígeno (20) lo cual conlleva a hipoxia tisular sistémica como resultado de una menor capacidad sanguínea para transportar oxígeno, esto como consecuencia de la disminución en el conteo total de células rojas circulantes. En el paciente prematuro enfermo se agrava la condición

de hipoxia tisular desencadenado por el desequilibrio circulatorio observado principalmente en enfermedades respiratorias y perpetuado por los cambios de volumen sanguíneo al nacimiento (9).

El aporte de oxígeno a los tejidos es fundamental para el metabolismo celular, y si este disminuye, la eficacia de los mecanismos oxidativos se modifica, por lo que, al presentarse hipoxia aguda, se aumenta la concentración de catecolaminas, cortisol, vasopresina y aldosterona, aumentando la resistencia vascular periférica en áreas específicas como el bazo disminuyendo el flujo sanguíneo renal, se retiene agua y sodio y aumenta el ácido láctico. Si esta condición se prolonga, se observa disminución de citocromos en músculo esquelético, aumento de creatinina, glucosa 6p-deshidrogenasa, 2,3-difosfoglicerato y fructosa 6 fosfato con disminución en la concentración de ATP (43).

Se ha demostrado disminución en el tamaño de las mitocondrias celulares del miocardio del recién nacido prematuro anémico, con adelgazamiento ventricular y dilatación cardíaca lo cual, disminuye la contractilidad cardíaca y en etapas avanzadas, puede producir insuficiencia cardíaca así como disminución en la capacidad de la respiración tisular (5).

En un intento por resumir podemos decir que, los mecanismos patógenos que explican la anemia del prematuro son múltiples, pero los más importantes son:

- 1.- La disminución de la vida media de los eritrocitos lo cual, crea un incremento en la demanda a la médula ósea para la producción de eritrocitos siendo que está aún se encuentra inmadura y su respuesta a la hipoxia es pobre.
- 2.- A la menor respuesta eritropoyética ante la anemia, como consecuencia de una producción de eritropoyetina disminuida que, en el paciente prematuro, depende al 100% del hígado debido a la inmadurez renal que lo incapacita para producir eritropoyetina como en el adulto y el paciente de término, por lo cual, el paciente prematuro, no cuenta con coadyuvantes en la producción de eritropoyetina y la producida por el hígado tiene una menor respuesta ante la hipoxia.
- 3.- La incapacidad de los progenitores eritrocitarios para responder a la eritropoyetina, o ambas.

4.- La menor utilización del hierro por el sistema reticuloendotelial para la síntesis de hemoglobina debido a la escasa reserva y a su rápida depleción.

5.- Por lo regular, el recién nacido prematuro se encuentra en estado crítico, bajo ventilación asistida que por ende, presenta un riesgo muy alto de procesos sépticos y/o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, lo que provoca incremento en los mediadores de la respuesta inflamatoria, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1, y los interferones que se encuentran directamente relacionados con la presencia de anemia (14, 15,16).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La anemia del prematuro es un síndrome clínico que se acompaña de hipoxia tisular sistémica cuya presentación clínica, en algunos casos por sí solo, no podrían darnos el diagnóstico preciso; puesto que, algunas manifestaciones clínicas se presentan en la mayoría de los padecimientos del recién nacido, de tal forma que, diferenciar la apnea que se presenta por inmadurez del sistema nervioso central a la apnea que se presenta secundario a anemia resulta un tanto difícil cuando no se tiene un enfoque clínico específico (17).

Los cambios fisiológicos ante la anemia pueden reconocerse de dos maneras: 1) respuestas compensadoras y 2) consecuencias agudas y crónicas; las primeras reflejan el intento del lactante por mejorar el aporte de oxígeno o la relación entre el aporte y la demanda del mismo (3). Las principales respuestas compensatorias son las siguientes:

1.- Taquicardia: Presumiblemente esta se presenta como respuesta al inadecuado aporte de oxígeno a los tejidos, respondiendo el organismo con un incremento en el gasto cardíaco y en el flujo sanguíneo sistémico y de esta forma mejorar el aporte de oxígeno tisular (12).

2.- Aumento del esfuerzo respiratorio: Para mejorar la PaO_2 - SaO_2 o disminuir la PCO_2 con el fin de compensar la acidosis metabólica secundaria a la hipoxia (12).

3.- Actividad disminuida: Por aumento en la extracción de oxígeno o incluso reducciones del VO_2 (13).

4.- Palidez de tegumentos: Si hay decremento grave del transporte de oxígeno, es posible que el flujo de oxígeno se desvíe desde la piel, el músculo y el tubo digestivo a favor de

la circulación cerebral y coronaria (13).

Las consecuencias agudas y crónicas de la anemia reflejan los efectos relacionados con el aporte inadecuado de oxígeno, en especial cuando las respuestas compensadoras han fracasado; estas se van a manifestar principalmente por:

1.- Crecimiento disminuido: Existe una disminución en el índice metabólico con disminución en el consumo de oxígeno por lo cual, hay una ganancia de peso inadecuada a pesar de un aporte calórico adecuado. Algunos autores afirman que cuando el paciente es transfundido con concentrado eritrocitario se aprecia un incremento en la ganancia ponderal de peso (14).

2.- Apnea: Es la más severa de las manifestaciones de anemia, y esta, es secundaria a la depresión respiratoria, que se manifiesta por incremento en el número de respiraciones periódicas y finalmente apnea (suspensión de la respiración por más de 20 segundos acompañado de desaturación) (14).

3.- Acidosis Metabólica: Una anemia significativa va a provocar disminución en la capacidad de transporte de oxígeno superando a las necesidades tisulares, esto desvía el metabolismo aerobio e incrementa el metabolismo anaerobio con el subsecuente acumulo de ácido láctico, lo cual provoca disminución en el pH sanguíneo (15).

4.- Taquipnea: Durante el estrés de tipo hipoxico, que puede aparecer con la anemia, es posible que haya estimulación del impulso respiratorio que puede provocar alcalosis respiratoria que de forma indirecta compensa a la acidosis láctica (15).

5.- Fatigabilidad fácil: Esta se aprecia por una alimentación deficiente, succión débil, búsqueda inadecuada del pezón y letargia (15).

6.- Recuperación insatisfactoria después de cualquier situación que genere estrés

(cirugías mayores, procedimientos invasivos) o por una reserva inadecuada para responder a cualquier situación que incremente las demandas de oxígeno. Una cicatrización adecuada siempre exige un aporte adecuado de oxígeno (16).

7.- Disfunción de órganos: Aunque la función miocárdica, renal, y cerebral son los indicadores más sensibles de aporte inadecuado de oxígeno, en los recién nacidos la hipoxia y el grado de anemia debe ser grave para que se observe disfunción importante de estos sistemas.

En un estudio realizado por John A. Widness de manera retrospectiva de 12 años, en una muestra de 220 recién nacidos prematuros encontró que: el 62% de ellos presentaba detención en la ganancia de peso como primera manifestación clínica de anemia, al encontrarse con un nivel de hematocrito del 33%. En segundo lugar se encontraron datos de apnea y bradicardia y como tercera manifestación palidez. La edad gestacional de estos pacientes se encontró entre 28.8 a 30.8 semanas de edad gestacional con un peso al nacimiento de 1.19 a 1.45 kg (15).

En otro estudio realizado en Suiza, se incluyen 114 infantes de los cuales el 50% del sexo femenino y el 50% del sexo masculino, con edad gestacional de 27.8 ± 2.4 y el peso al nacimiento fue de 870 ± 20.10 gr, de estos pacientes, el 80% presenta una pobre ganancia de peso como primera manifestación de anemia seguida de palidez, e hipoactividad en tercer lugar (18).

En el estudio realizado por Kevin M. Shannon et.al. en la Universidad de California se utilizó una muestra de 150 pacientes prematuros cuya edad gestacional se encontró en 26.8-27.1 semanas al nacimiento y peso de 751-1000g, las estadísticas reportan que en el 75% de los pacientes se encontró poca ganancia de peso como primera manifestación clínica de anemia del prematuro, en el 12% se encontró apnea, en el 5% de estos pacientes la primera manifestación fue apnea mas palidez, en el 3% apnea como única manifestación, en otro 3% únicamente palidez y en 2% de los pacientes se pudo apreciar como primera y única manifestación clínica la presencia de fatigabilidad durante la alimentación. Todos estos pacientes se encontraban estables y en fase de crecimiento y desarrollo; los autores destacan entre otras cosas que, cuando se observa detención en el crecimiento y desarrollo en el paciente prematuro en primer lugar se debe descartar la presencia de anemia (22).

Como se puede apreciar, la experiencia a nivel mundial es muy clara, por lo que se puede concluir

que, cuando un recién nacido prematuro estable se observe una ganancia de peso menor a 10 gramos por día en un periodo de 4 días, recibiendo más de 100 Kcal/kg/d, se puede afirmar que se encuentra cursando con anemia; siendo esto valido en la gran mayoría de los casos.

Es importante recordar que en estos pacientes existen otras patologías primarias no asociadas a anemia y que son los estados morbosos principales, mismos que mantienen al paciente en estado crítico y que la anemia puede ser un estado agregado durante el periodo crítico. En el estudio realizado por Hugo Donato en Buenos Aires Argentina donde se estudio a un grupo de 120 recién nacidos prematuros, quienes presentaron como patologías principales Distres respiratorio en el 79%, Hemorragia intraventricular en el 18%, Retinopatía del prematuro en el 2% y en quienes la sola toma de muestra provocaron pérdidas sanguíneas calculadas en 22.3 ± 13.5 ml/kg durante las primeras 3 semanas de vida. En estos pacientes la anemia se instalo de forma más temprana y los requerimientos de transfusiones sanguíneas se realizaron antes de lo esperado en comparación con el prematuro que se encontraba estable (18).

La patología a la que se encuentra en riesgo el paciente prematuro como lo es el mayor riesgo de sepsis, el Síndrome de distres respiratorio, la Retinopatía del prematuro, la Enterocolitis Necrozante, o la Broncodisplasia Pulmonar, aún se encuentra en controversia el determinar si son factores que incrementan el riesgo de anemia o si la anemia pone más en riesgo estas condiciones patológicas, ya que existen diversos estudios que demuestran que cuando un recién nacido se encuentra bajo ventilación mecánica asistida y presenta anemia, hay un deterioro en su estado ya de por sí crítico, y que posterior a la corrección de la anemia, se aprecia mejoría en los parámetros gasométricos que permite el retiro paulatino del ventilador (21,22,23,24). Pero, existe un estudio realizado en Londres donde se asegura que la anemia es un factor muy importante en la patogenia de la Retinopatía del prematuro y lo asocian con el número de transfusiones pero sus resultados no son concluyentes (21).

En sí, las manifestaciones de anemia pueden ser múltiples y en ocasiones indiferenciables de otro tipo de patología propia del prematuro, ya que, así como se presenta apnea por anemia, también podría presentarse en cualquier proceso séptico o como parte de la fisiología propia del prematuro. Lo más importante es recordar que, la piedra angular para el reconocimiento del paciente anémico es la detención en el crecimiento cuando previamente se encontraba con ganancia de peso constante, en ese momento lo primero a pensar y a descartar es la anemia del prematuro.

RUTA DIAGNOSTICA

La valoración del enfermo anémico es fundamentalmente clínica pero, los parámetros de laboratorio de la serie roja ocupan un lugar indiscutible para confirmar las hipótesis clínicas iniciales. Cualquiera que sea la causa de la anemia y la edad de presentación. La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo para determinar el tipo de anemia.

El hematocrito se define como: el porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos (28). Se puede medir de distintas formas, el método del tubo micro capilar es una de las formas más comunes. Un capilar fino revestido con anticoagulante se llena con sangre tomada del talón o de los pulpejos, posteriormente se centrifuga el tubo para comprimir los eritrocitos en su mínimo volumen para posteriormente ser cuantificado.

La concentración media de hemoglobina, tomada de cordón umbilical puede variar de 16.7 a 17.9 mg/dl con un rango de 11.2 a 26.6 mg/dl (13, 22, 30,41). Basándose en estos datos, cuando la hemoglobina del cordón de un neonato prematuro se encuentra por debajo de 13mg/dl ya se considera anormal y es necesario realizar una evaluación posterior de la sangre venosa periférica y si estos datos son concordantes la anemia se confirma y deben reconocerse las causas inmediatamente, pero este tema se tratara más adelante en el capítulo de diagnostico diferencial.

La determinación de hemoglobina es otro método determinante para detectar anemia. Existen métodos espectrofotométricos para medir la hemoglobina en forma de cianometahemoglobina después de la reacción con ciertos reactivos, con una confiabilidad del 95%, mediante este método, se calcula la hemoglobina multiplicando el resultado por 3. Las concentraciones de hemoglobina van a variar en base a ciertos factores, como son: la edad, el estado nutricional, la altitud sobre el nivel del mar en la que vive el paciente, etc. (33).

Los niveles de hemoglobina y hematocrito se deben realizar mediante muestras de sangre venosa y/o arterial obtenidas por venopunción y que nunca excedan más del 20% del volumen total circulante (10). En algunos hospitales ya se cuenta con aparatos especializados para el conteo en muestras de capilares que no sobrepasan 0.2ml, pero hasta el momento los más utilizados son los tubos que colectan muestras de tan solo 0.7ml. Este dato es de suma importancia ya que en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales se puede llevar un control exacto de las pérdidas por esta vía y de esta forma cuando se está en el límite de las pérdidas se podrá corregir las anemias

antes de que se presenten las primeras manifestaciones clínicas (34).

Las muestras, deben de tomarse por goteo continuo y dejando deslizar la gota a través de las paredes ya sea del capilar o del tubo de microtainer, con esto se evita tanto la hemolisis como la coagulación de la muestra lo cual nos acarrearía resultados falsos en el nivel de hemoglobina y/o hematocrito. Se deben de tomar muestras tanto de sangre capilar como de sangre venosa para realizar una comparación entre ambas. (34).

Con frecuencia la sangre se va a obtener de un dedo punzado. En los recién nacidos prematuros, se recomienda calentar una extremidad para obtener un flujo sanguíneo adecuado, ya que la compresión excesiva puede hacer pasar el líquido intersticial y diluir la sangre mostrando datos falsamente bajos. La primera gota de sangre debe ser descartada precisamente por este problema (35).

En el recién nacido prematuro, los niveles de hemoglobina tomados de sangre capilar son significativamente más elevados que los obtenidos de forma simultánea en muestras de sangre periférica. Se ha demostrado una diferencia de aproximadamente 3.6mg mas altos en sangre capilar (7) por lo cual, siempre se recomienda que se tome en cuenta el hematocrito reportado de sangre de vena periférica o arterial que el de las muestras de sangre capilar (30).

El hemograma completo no solamente incluye el nivel de hemoglobina y de hematocrito, también es muy importante determinar el número total de plaquetas, para descartar cualquier alteración en la coagulación que pudiera causar hemorragias ocultas como causales de anemia. Se debe tomar una diferencial completa con conteo total de leucocitos, linfocitos, neutrofilos etc. Esto con la finalidad de descartar procesos sépticos presentes en el paciente que coadyuvaran a la anemia (31).

Los contadores electrónicos de partículas que miden volumen de células han permitido revalorar los índices eritrocíticos en el estudio de las anemias y en especial el volumen corpuscular medio (VMC) es una guía útil para diferenciar las anemias microcíticas de las normocíticas y de las macrocíticas ya que la anemia del prematuro se caracteriza por ser normocítica (32).

También es de suma importancia el conteo manual total de reticulocitos, este se puede realizar mediante citometría de flujo; en algunos centros se realiza por el conteo de células sanguíneas mediante azul de metileno y se debe reportar en números absolutos (9) ya que estos parámetros nos

Pueden determinar el origen de la anemia. Cuando se encuentra un conteo de reticulocitos bajo se puede considerar que la anemia es por disminución en los niveles de eritropoyetina, en cambio, cuando se encuentra un conteo total de reticulocitos elevado el diagnóstico de anemia del prematuro puede ser descartado (9) esto siempre y cuando se realice en el momento de las primeras manifestaciones clínicas de anemia y que aún no se halla instalado el tratamiento ya que, como se verá más adelante, durante la fase del tratamiento, el conteo de reticulocitos se ve incrementado (40).

Se puede realizar una estimación al comparar la producción de células rojas sanguíneas, con el conteo manual de reticulocitos (mm^3). El conteo manual de los reticulocitos se realiza utilizando una observación microscópica reduciendo de esta manera las variables que pueden no ser apreciadas por los contadores manuales tradicionales cuando las diferencias son casi imperceptibles (30).

Se debe solicitar un frotis de sangre periférica el cual se realiza colocando una gota de sangre tomada de vena periférica y colocada exactamente al filo de un porta objetos, posteriormente se coloca el filo de otro porta objetos sobre la gota de sangre, se extiende la gota de manera más uniformemente posible, se espera a que la sangre se seque y se observa directamente al microscopio. Esta técnica se realiza con la finalidad de buscar anomalías en la forma de los eritrocitos para determinar cualquier alteración ya que estas (esferocitosis, eliptocitosis etc.) también pueden ser causas de anemia (19).

Se deben determinar inmediatamente al nacimiento el grupo sanguíneo materno y del recién nacido. Actualmente ya se cuenta con métodos más rápidos para este fin. Es importante saber si existe cualquier tipo de incompatibilidad tanto a grupo como a Rh ya que se debe de considerar la posibilidad de un proceso hemolítico como causa de anemia (20).

Se debe realizar también una evaluación directa de anticuerpos (Coombs). Es una determinación que detecta inmunoproteínas IgG completamente absorbidas en glóbulos rojos; si este se encuentra positivo se puede incidir en la existencia de una anemia inmune como mediador de la anemia hemolítica. Esta determinación es de suma importancia cuando se trate de una madre con factor Rh negativo puesto que el evitar las complicaciones es de vital importancia (21).

Los niveles séricos de bilirrubina por lo general se verán incrementados en el paciente prematuro, pues como se explico con anterioridad, existe cierto grado de hemolisis por la deficiencia de

vitamina E pero, además cuando se encuentran elevadas no solo es importante para iniciar el tratamiento con fototerapia de una forma temprana sino también, como una posible explicación de la presencia de la anemia (22).

La determinación aptoglobulina es de suma importancia ya que, esta proteína se va a unir a la hemoglobina y disminuye en la hemolisis intra y extra vascular. Cuando aparecen niveles falsamente normales o elevados, pueden hablar de inflamación o infección, también la hemopexina que se une a los grupos hem libres se disminuye en la hemolisis extravascular y no suele aumentar en la inflamación o en la infección. La protoporfirina eritrocítica libre se ve acumulada cuando se bloquea la conversión de proporfirina a hem y se encuentra elevada en déficit de hierro. Realmente estos estudios no son imprescindibles en el diagnóstico de anemia del prematuro pero en determinado momento su deben tenerse presentes durante el diagnóstico diferencial (23).

La reserva de hierro del neonato es directamente proporcional a su peso corporal y es alrededor de 75mg/kg de los cuales, 58mg corresponden a hierro hemoglobínico, 7mg a hierro tisular y 10mg a hierro de los almacenes ligados a ferritina y hemosiderina (34). Los niños prematuros tienen una disminución significativa de su reserva de hierro ya que posee menos hemoglobina y menor masa tisular (35).

Los niveles de ferritina sérica se pueden realizar mediante métodos inmunológicos para lo cual ya existen aparatos especializados como el analizador Ciba-Corning ACS: 180 (27), ya que esta es una de las principales proteínas transportadoras de hierro, su determinación es importante puesto que, es un reflejo exacto de los depósitos totales de hierro que normalmente en los recién nacidos prematuros se encuentran bajos.

Durante el seguimiento de los pacientes es importante determinar las concentraciones de albumina y transferrina mediante medidas de turbidez con anticuerpos específicos esto principalmente para evaluar la respuesta al tratamiento (27).

Por último y más que nada cuando el diagnóstico diferencial se encuentra en duda, se puede realizar cultivo de medula ósea para evaluar la presencia de progenitores eritroides definiéndose una adecuada respuesta cuando se encuentran 50 o más unidades formadoras de colonias eritrocitarias

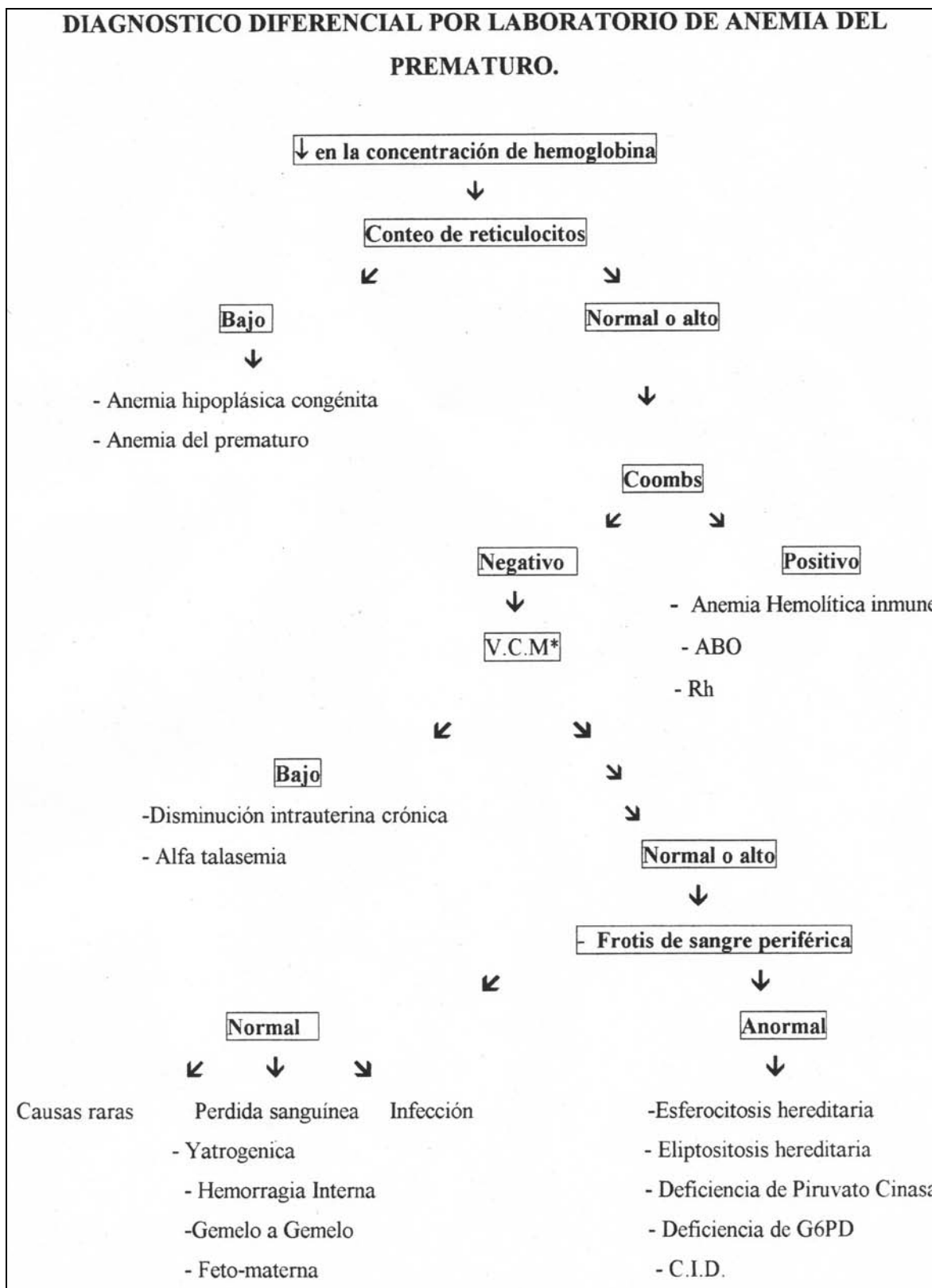


Figura 4. Fuente: Pediatrics 1998:2

*Volumen Corpuscular Medio

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial incluye diversas patologías dependiendo de los hallazgos clínicos y laboratoriales, así como del momento del diagnostico.

PERIODO NEONATAL TEMPRANO

1. Hemorragia fetal: principalmente secundaria a placenta previa, desprendimiento de placenta, amniocentesis, incisión de la placenta durante la cesárea, la cual se reconoce rápidamente por que el paciente puede nacer con datos de choque hipovolemico (18).
2. Transfusión feto-materna.
3. Transfusión gemelo a gemelo.
4. Pinzamiento temprano del cordón umbilical.
5. Hemolisis fetal aguda o crónica: Incompatibilidad a Rh, alfa talasemia e infección intrauterina.
6. Hemorragia neonatal: Ruptura del hígado o del bazo, fracturas, hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar, hemorragia intestinal, hemorragia del cordón umbilical, hematoma extenso o céfalo hematoma.
7. Falla intrauterina de la medula ósea (Síndrome de Diamond-Blackfan).
8. Iatrogénica.

PERIODO NEONATAL TARDIO (19).

1. Iatrogénica: por extracción excesiva de sangre para muestreo.
2. Hemolisis crónica: Incompatibilidad a Rh, incompatibilidad ABO (frecuentemente aguda), defectos en las células sanguíneas, defectos enzimáticos, hemoglobinopatías e infección.

3. Sepsis
4. Diatesis hemorrágica: deficiencia de vitamina K, C.I.D. y hemorragia intraventricular.
5. Anemia tardía del prematuro por deficiencia de hierro (usualmente después de las 8 semanas).
6. Anemia hemolítica por deficiencia de vitamina E.
7. Probable deficiencia de vitamina B-12 y folatos.
8. Falla en la médula ósea.

También se deben diferenciar en base a las características de los eritrocitos ya sea normocítica, macrocítica, microcítica, normocromica, hipocromica y en base a las determinaciones de reticulocitos ya que no todas las anemias presentes en el prematuro se deben únicamente a los factores ya mencionados (20).

ANEMIA HIPOCROMICA MICROCITICA

1. Deficiencia de hierro.
2. Talasemia.
3. Intoxicación por plomo.
4. Enfermedad crónica
5. Sideroblástica.
 - Hereditaria
 - Adquirida
 - Inducida por toxinas
 - Enfermedad proliferativa
 - Piridoxina dependiente
6. Deficiencia de transferrina.

MACROCITICA

1. Deficiencia de folatos y vitamina B12.
2. Mal absorción gastrointestinal: Enterocolitis necrozante.

3. Anemia Perniciosa.

NORMOCITICA, NORMOCROMICA CON RETICULOCITOS AUMENTADOS

1. Perdidas agudas de sangre.
2. Congénitas
 - Alteraciones en la membrana celular: esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis, poikilocitosis, acantocitosis (puede ser asociado con AB lipoproteinemia)
 - Hemoglobinopatías
 - Enzimáticas: G6PD, piruvato cinasa y otras más raras.
3. Infección
4. Inmune: Incompatibilidad a Rh y ABO e idiopática.
5. Hiperesplenismo.
6. Mecánica: válvulas cardiacas.
7. Hemangioma gigante.
8. Abuso de drogas por la madre.
9. Quemaduras.

NORMOCITICA NORMOCROMICA CON DISMINUCION DE RETICULOCITOS

1. Congénitas: Anemia de Fanconi, Diamon Blackfan.
2. Anormalidades hereditarias en las enzimas.
3. Eritroblastopenia hereditaria transitoria

Cuando la anemia se presenta, los factores causales tienen que ser agrupados convenientemente dentro de las categorías fisiopatológicas, ya sea decremento en la producción de células rojas, incremento en la destrucción de células rojas o pérdidas sanguíneas agudas o crónicas para determinar el diagnóstico específico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes debe de ser de forma integral, y se debe englobar en 3 grandes rubros: transfusión sanguínea, uso de eritropoyetina recombinante humana y la prevención; mismos que requieren de una explicación por separado.

TRANSFUSION SANGUINEA.

Es la forma de tratamiento más frecuente usada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, teniéndose ya criterios específicos para decidir el momento ideal del manejo, ya que, este varia en base al estado del paciente y al hematócrito encontrado de tal forma que a continuación se describen los criterios de transfusión determinados por Hugo Donato en un estudio realizado con 120 infantes prematuros en el sanatorio de la Trinidad Argentina (18).

CRITERIOS DE TRANSFUSION.

- a) Hct 31% - 35%
 - Reciben $\geq 35\%$ de suplemento de oxígeno en fase I de ventilación.
 - En fase II o II de ventilación con una presión media de la vía aérea $\geq 6 - 8$ cm H₂O.
- b) Hct 21% - 30%
 - Recibiendo $\leq 35\%$ de oxígeno suplementario en fase I de ventilación.
 - En fase II o III de ventilación con presión media de la vía aérea ≤ 6 cmH₂O
 - Apnea significativa y bradicardia (≥ 9 episodios en 12 hrs o 2 episodios en 24 hrs que requieren ventilación con presión positiva con bolsa y mascara) y que reciben dosis terapéuticas de Metilxantinas.
 - Frecuencia cardíaca ≥ 180 latidos /min o frecuencia respiratoria ≥ 80 respiraciones/min persistentes por más de 24hrs.
 - Ganancia de peso ≤ 10 gr/ día observada después de 4 días mientras se aporta más de 100 Kcal/kg/d.
 - Posterior a evento quirúrgico.
- c) Hct $\leq 21\%$

- Pacientes asintomáticos con reticulocitos $\geq 1\%$
- d) Se debe transfundir con cualquier valor de hematocrito cuando presentan signos de choque hipovolemico.
- e) No se debe transfundir:
 - Para reposición de perdidas por flebotomía menor al 10% del volumen circulante total.
 - Cuando se presenta solo una disminución aislada del hematocrito.

Las prácticas de transfusión para recién nacidos aún son controvertidas, variables y basadas en información científica limitada. Esta falta de un método exacto se deriva de un conocimiento incompleto de los aspectos biológicos, celulares y moleculares de la hematopoyesis durante el periodo neonatal, así como de entendimiento incompleto de la respuesta del lactante a la anemia grave. En general, la transfusión se realiza para conservar un hematocrito que se cree es el más deseable para el estado clínico de cada recién nacido prematuro por lo que las recomendaciones de Ronald G. Strauss et. al (12) en lo que respecta a los lineamientos de transfusión de eritrocitos se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5. Lineamientos para transfusión de eritrocitos en volúmenes pequeños administrados a recién nacidos prematuros.
Conservación del HCT en más del 40% para enfermedad cardiopulmonar grave
Conservación del HCT en más del 30% para enfermedad cardiopulmonar moderada
Conservación del HCT en mas del 30% en intervención quirúrgica mayor
Conservación del HCT en mas del 25% para anemia asintomática
<ul style="list-style-type: none"> En trastornos respiratorios inexplicables Signos vitales anormales inexplicables CreCIMIENTO inadecuado inexplicable Actividad disminuida inexplicable

Las indicaciones para transfusión son muy claras. El volumen recomendado normalmente es de 15ml/kg de paquete globular administrado en un periodo de 2-3 hrs con monitorización estrecha de los signos vitales en especial: la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión sanguínea, estado neurológico y datos de reacción transfusional que se aprecia durante las primeras horas posteriores a la transfusión o durante la misma (31). Siempre deben de vigilarse la presencia de datos de descompensación hemodinámica que pueden llevar a los pacientes a insuficiencia cardiaca, de presentarse, se recomienda el uso de furosemide a 0.5mg/kg/ds para favorecer la depleción volumétrica gracias al incremento de la uresis y de esta forma, disminuir los signos de hipervolemia (17,20).

Múltiples investigadores reportan (18,19,21,29) que se aprecia un incremento de peso mayor posterior a las transfusiones así como mejoría de la oxigenación, resolución de la acidosis láctica, disminuye la frecuencia cardiaca, el volumen diastólico, el gasto cardiaco y la fracción de acortamiento, sobre todo en los pacientes gravemente enfermos que requieren ventilación asistida.

ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA.

Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios basados en el uso de la eritropoyetina recombinante humana para la prevención de la anemia del prematuro, para manejarla cuando esta ya está instalada. En un inicio se empezaron a utilizar dosis de adultos principalmente basadas en aquellos pacientes con insuficiencia renal en los que se utilizaba eritropoyetina; pero los resultados arrojaron datos inciertos ya que no se apreció ningún efecto sobre la eritropoyesis en lactantes pretermino (23).

Ya en 1994 se publica el primer estudio multicéntrico donde se valoro el efecto de la eritropoyetina sobre las necesidades de transfusión y su efecto sobre la eritropoyesis. Maier y colaboradores (28)

Iniciaron un estudio en pacientes prematuros estables (sin necesidad de ventilación mecánica) de 750 a 1499g, de menos de 34 semanas de edad gestacional al nacimiento quienes recibieron eritropoyetina 250U/kg. SC 3 veces por semana continuándose la medicación hasta los 42 días de vida. Se requirió la administración de hierro complementario por vía oral (2mg/kg/d). En total la muestra fue de 241 lactantes prematuros. Estos autores encontraron que los pacientes manejados con eritropoyetina recibieron menor cantidad de transfusiones (0.87 vs 1.25) manteniendo el

hematocrito por arriba del 32% sin necesidad de transfusión.

Shannon y colaboradores (22) realizaron un estudio similar en lactantes de mayor edad con peso al nacer de 1250gr o menos quienes también presentaron datos de anemia del prematuro, estos pacientes recibieron 100 U/kg de eritropoyetina por vía SC y otros recibieron placebo durante 5 días a la semana por un total de 6 semanas. Ambos grupos recibieron hierro suplementario (3-6 mg/kg/d) y vitamina E por vía oral, también concluyeron que los lactantes receptores de eritropoyetina requirieron un menor número de transfusiones (1.1 vs 1.6) y un volumen menor de transfusiones (16ml por paciente vs 24ml por paciente) que los receptores de placebo; no se reportaron efectos adversos.

Meyer y colaboradores (24) realizaron un estudio en donde comparan los requerimientos de transfusiones en lactantes de 32 semanas de gestación o menor, con peso de 1500gr o menor. Se les administro eritropoyetina (600 U/kg/semana) durante 6 semanas con complemento de hierro por vía oral (2-3 mg/kg/d); de igual forma, los receptores de eritropoyetina disminuyeron sus necesidades de transfusión (0.17 vs 0.52) con necesidades de volumen menores.

La gran mayoría de los estudios reportan disminución en los niveles de ferritina sérica en los pacientes manejados con eritropoyetina así como pruebas de deficiencia de hierro cuando no se complementa o el complemento es bajo (18, 22, 24, 25,28). Meyer y colaboradores realizaron un estudio comparativo entre el uso del hierro por vía oral (12mg/kg/d) y de hierro administrado por vía intravenosa (6mg/kg/semana) administrado en los pacientes bajo tratamiento con eritropoyetina para evaluar si se presenta alguna variación en los niveles de ferritina sérica al administrarla por otro tipo de vía. Aunque ellos encuentran que el hematocrito, el recuento de reticulocitos y los requerimientos de transfusión fueron similares, los valores de ferritina sérica fueron mayores en los pacientes manejados por vía IV pero esta vía ofrece mayor cantidad de efectos adversos que la vía oral. De la misma forma Virgilio y colaboradores (30) encontraron que mientras la administración de eritropoyetina se complementara con hierro la respuesta eritroide se vería incrementada.

El estudio de Maier (23) valora dosis bajas de eritropoyetina de forma semanal (750 U/kg/semana) comparado con dosis altas semanales (1500 U/kg/semana) realizado en 184 recién nacidos con peso de 500 a 1000gr recibiendo tratamiento desde el tercer día de vida hasta las 37 semanas de edad. La tercera parte de los paciente no requirió transfusión y el resto el volumen requerido fue similar, en ambos grupos se mantuvo el hematocrito por arriba del 30%. Se concluye que en los prematuros de menos de 1000gr no es necesario incrementar la dosis semanal de eritropoyetina para obtener

resultados favorables.

La neutropenia transitoria, es el efecto adverso que se observa con mayor frecuencia en los estudios mencionados (18, 19, 22, 23, 25, 27, 28,30). Esta neutropenia al parecer es secundaria a la disminución en la producción de neutrófilos más que a disminución en las reservas, misma que se resolvió después de suspender la eritropoyetina. También se refiere en todos los estudios que al suspender el uso de eritropoyetina no se aprecia disminución de tipo rebote en los valores del hematocrito.

Todos los estudios demuestran que el uso de eritropoyetina en lactantes pretermino estimula la eritropoyesis, manifestándose por aumento de hematocrito y reticulocitos, aunque no se ha establecido si este estímulo es suficiente como para compensar las pérdidas de sangre tan importantes en el lactante prematuro muy grave aunque, al disminuir las transfusiones en un 20 a 40% y minimizar la exposición a múltiples donadores se puede justificar el uso de eritropoyetina. En los siguientes cuadros se muestra la dosis adecuada tanto de eritropoyetina como de vitamina E, vitamina B-12, folatos y Hierro que son importantes factores en el manejo del paciente prematuro anémico.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO

Medicamento	Eritropoyetina recombinante humana: Estimulante de la división y diferenciación, de las células progenitoras de eritrocitos; induce la respuesta de los reticulocitos de la médula ósea.
Dosis Pediátrica	72 hrs. 200 U/kg/d IV por 14 días 10 días: 200 U/kg/ds SC 3 veces por semana por 6 semanas 10 a 35 días: 100 U/kg/d, IV o SC 2 veces por semana por seis semanas
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada; Hipertensión incontrolable
Interacciones	No reportadas
Precauciones	Disminuir la dosis si el incremento del hematocrito excede 4 unidades en un periodo de 2 semanas. Puede provocar neutropenia transitoria.

Fig. 6 Fuente: Pediatrics 1997 Vol: 131

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO	
Medicamento	Sulfato ferroso, sustancia inorgánica esencial para la nutrición
Dosis Pediátrica	5 mg/kg/semana ID; 6 mg/kg/d enteral
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Su absorción, es favorecida por el ácido ascórbico; interfiere con la absorción de tetraciclina; la comida y los antiácidos impiden su absorción
Precauciones	Irritación gástrica: la toxicidad por hierro se observa con la ingestión prolongada con severas reacciones incluyendo cefalea, fiebre, linfadenopatía generalizada, artralgias y urticaria; puede causar a anafilaxia severa: otras reacciones incluyen flebitis en el sitio de infusión
Figura 7 Fuente: Pediatrics 1997 Vol: 131	
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO	
Medicamento	Vitamina E, Protector de los ácidos polinsaturados en membranas celulares contra el ataque de radicales libres y protector de la células rojas sanguíneas contra hemólisis.
Dosis Pediátrica	25 UI/d vía oral
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada
Interacciones:	Disminuye la absorción del hierro e incrementa los efectos de anticoagulantes.
Precauciones	Puede inducir deficiencia de vitamina K; puede presentarse Enterocolitis Necrozante con la administración de grandes dosis.

Fig. 8 Fuente: Pediatrics 1997, Vol 131

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO

Medicamento	Ácido fólico: Cofactor enzimático importante utilizado en la producción de células rojas sanguíneas.
Dosis Pediátrica	0.05 mg/d vía oral.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Disminución en los niveles terapéuticos de la fenitoína reportada cuando se usa de forma conjunta.
Precauciones	El Benzil alcohol se utiliza como conservador en algunas presentaciones y puede estar asociado con síndrome alcohol fetal en recién nacidos prematuros; la resistencia al tratamiento puede ocurrir en pacientes con deficiencia en otras vitaminas.

Fig. 9 Fuente: Pediatrics 1997 Vol. 131

Durante el manejo con eritropoyetina, se deben determinar los niveles de hematocrito con conteo de reticulocitos de forma semanal, así como tomar por lo menos una vez al mes un estudio de ferrocínica para valorar la respuesta al tratamiento

PREVENCION

Es importante que se reduzca el número de tomas de muestras sanguíneas en recién nacidos prematuros hasta las mínimas necesarias, utilizando pequeños volúmenes sanguíneos, así mismo es importante el uso de monitoreo no invasivo como la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulsos que pueden disminuir las tomas de muestra en estos pacientes. Algunos autores recomiendan el uso de eritropoyetina se inicie a los dos días posteriores al nacimiento en todos los niños prematuros con el fin de disminuir así las necesidades y números de transfusiones.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la anemia del prematuro pueden ser múltiples; las principales son: la presencia de apnea, el deterioro del estado ventilatorio actual, cuando se trata de pacientes severamente comprometidos, pero las más importantes son aquellas derivadas del tratamiento.

Durante los últimos 10 a 15 años el uso de la sangre y sus productos se ha utilizado cada vez más en el manejo del neonato prematuro críticamente enfermo. Los efectos adversos asociados con el uso del producto sanguíneo se conocen como “reacciones transfusionales”, cuando estas ocurren durante un corto periodo de tiempo después de la transfusión, se conocen como reacciones inmediatas; otras reacciones aparecen solamente después de un tiempo posterior a la transfusión y se conocen como reacciones tardías.

Muchas de estas reacciones ocurren predominantemente en neonatos en quienes se les realizan grandes transfusiones, y la gran mayoría de estas reacciones son causadas por mecanismos no inmunológicos a diferencia del adulto, en los cuales, las complicaciones son mediadas inmunológicamente. Una de las preocupaciones más grandes es, la transmisión de agentes infecciosos particularmente los de Hepatitis y Citomegalovirus, ya que, a pesar de las técnicas actuales como el uso de luz ultravioleta con la combinación de β -propiolactona en todos los derivados sanguíneos, no se pueden eliminar dichos organismos además de que los pacientes se encuentran expuestos a la administración de múltiples donadores por lo que, siempre se han buscado métodos para disminuir las necesidades de transfusión. Existe un artículo en el que se menciona que la transfusión puede agravar o favorecer la retinopatía del prematuro pero sus datos no son concluyentes (21).

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Como antes se menciona existen riesgos de infección asociada principalmente al virus de la Hepatitis y al Citomegalovirus, pero aproximadamente el 0.3% de las unidades sanguíneas y sus componentes también están contaminados con bacterias y esta contaminación también puede ser durante la misma venopunción. Teóricamente es posible, que los componentes sanguíneos presenten otro tipo de virus, como Varicela Zoster o el Herpes simple y su transmisión teóricamente es posible así como la presencia de algunos protozoarios que pueden provocar sepsis grave en el

paciente, incluso llevarlo a la muerte (43).

COMPLICACIONES METABOLICAS

Son las más frecuentes y hasta cierto punto las más importantes ya que también pueden llevar al paciente a la muerte, de entre ellas destacan: la hipoglucemia ya que, en muchas ocasiones se requiere suspender las soluciones de base o la nutrición parenteral para realizar la transfusión. Otra que se menciona con frecuencia es la acidosis ya que la transfusión incrementa los niveles de ácido láctico y, por último, la hiperkalemia, que puede ser derivada de la hemólisis durante la transfusión o por los mismos aditivos que se agregan como anticoagulantes (41).

COMPLICACIONES CARDIACAS Y VASCULARES

La más frecuente observada y la más preocupante es la sobrecarga volumétrica que se puede presentar durante o posterior a la transfusión por eso, es importante monitorizar a los pacientes durante las transfusiones. También se corre el riesgo de perforación de los vasos sanguíneos y de la extravasación de sangre hacia los tejidos. Así mismo en algunos casos, se puede ver el aumento en la viscosidad sanguínea y fenómenos tromboembólicos (39).

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

Por la misma dilución se pueden presentar: trombocitopenia, deficiencia de factores de la coagulación, lo cual puede conllevar hemorragias posteriores. También se puede presentar un exceso de heparinización cuando los componentes sanguíneos llevan un exceso de heparina, misma que no se puede cuantificar durante la transfusión (31).

LESIONES ERITROCITARIAS

Estas principalmente son mecánicas o por acción térmica durante la preparación de los concentrados sanguíneos o durante la manipulación, previo al inicio de la transfusión. Se han reportado también lesiones inmunológicas. Estas se presentan cuando la infusión sanguínea se realiza con una excesiva presión y en algunas ocasiones, por la infusión de productos sanguíneos infectados (41).

COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS

Son todas aquellas derivadas de las reacciones contra los antígenos celulares de las células rojas y estas se manifiestan casi inmediatamente después del inicio de la transfusión, por tal motivo; siempre se recomienda realizar pruebas de compatibilidad antes del inicio de la transfusión; la sangre debe de ser del mismo grupo sanguíneo del receptor y si se trata de una transfusión de urgencia o que se desconozca el grupo sanguíneo del receptor se deberá de transfundir con sangre O Rh negativo (38).

OTRAS COMPLICACIONES

Principalmente hipotermia, émbolos aéreos y enfermedad de injerto contra huésped cuya presentación clínica es la presencia de rash. También se puede presentar Hepatitis y puede haber aplasia medular. Esta puede ser una importante causa de muerte, se puede prevenir mediante la irradiación de los productos sanguíneos previo a la infusión. La aplasia medular es una entidad rara, pero en los últimos años ha incrementado su frecuencia (19).

Los estudios de seguimiento realizados en los pacientes prematuros que presentan anemia durante su estancia hospitalaria, revelan que; a pesar de todos los intentos por disminuir al mínimo las complicaciones a nivel del sistema nervioso central, es posible que la anemia provoque daño irreversible. Durante el seguimiento de estos pacientes por un periodo de 10 años se comprobó que existe disminución a nivel del coeficiente intelectual, y se menciona que en los pacientes prematuros que además presentan anemia, este déficit es más acentuado que en los pacientes que no la presentan. Es lógico pensar que la hipoxia provocada por la anemia va a conllevar efectos deletéreos en el sistema nervioso central del paciente prematuro pero, también hay que recordar que dichos pacientes presentan además otro tipo de patología y que la anemia es solo un factor agravante. Realmente las evidencias son inciertas y es conveniente que se propongan más estudios prospectivos en los que se pueda evaluar este rubro.

PRONOSTICO

En general el pronóstico es muy favorable siempre y cuando el diagnóstico y el tratamiento se instalen de forma temprana, independientemente de la patología de base que, por lo general es grave en estos pacientes. Con las nuevas técnicas de manufactura en las que se han desarrollado mejores medios para la obtención de muestras sanguíneas, especiales para neonatos, ahora ya se pueden disminuir las pérdidas por flebotomía así como el uso de monitoreo no invasivo con el cual, se disminuye el número de transfusiones, actualmente la terapia con eritropoyetina humana, aunque no es aceptada universalmente, a favorecido la evolución de estos pacientes. Algunos autores refieren que la anemia del prematuro se resuelve por sí sola hacia los 3 a 6 meses de edad pero esto no se encuentra comprobado por otros estudios.

Los estudios clínicos referentes a eritropoyetina en prematuros ha tenido efectos no anticipados sobre otras áreas de la práctica neonatal. En especial, esos estudios han recalcado la falta de criterios firmes y objetivos para solicitar transfusiones de eritrocitos, y para valorar el beneficio clínico. Si bien este problema es un área de investigación activa, los criterios para transfusión se están haciendo más conservadores en muchos centros hospitalarios y, aunque el tratamiento con eritropoyetina no elimina las transfusiones con eritrocitos en muchos prematuros, en todos los estudios grandes se observó un efecto beneficioso sobre puntos terminales de una transfusión o más.

Actualmente la eritropoyetina ofrece una alternativa más en el manejo de la anemia del prematuro, pero aunque ya existe mucha evidencia de su efecto hematopoyético, nunca podrá eliminar por completo a la transfusión de glóbulos rojos, por lo cual, se le considera a la eritropoyetina como una promesa mas no una panacea.

BIBLIOGRAFIA

1. Southgate WM, Gilvray M, Konop R, Carter BS, Wagner CL, Finer NN, Anemia of prematurity *Pediatrics* 1997;131:654-9.
2. Subramanian SK, Yoon H, Toral JC, Cassady G, Konop R, Pharman D, et. al. Extremely low birth weight infant. *J. Medicine* 2000;2:123-32
3. Alverson DC. Impacto fisiológico de la anemia en el recién nacido. *Clin. Perinatol.* 2000;3:571-86
4. Trachtenbarg DE, Golemon TB. Office Care of the premature infant: part II. Common medical and surgical problems. *Pediatrics* 1998;84:412-7
5. Avery ME, Taeusch HW. *Diseases of the newborn*. 5a. ed. Massachuset (Boston): Schaffer's;1998:594-8
6. Avery GB, *Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido*. 3ª ed. Washington Panamericana;1996:627-9.
7. Blanchette VS, Zipursky A. Assesment of anemia in mewborns infants. *Clin. Perinatol.* 1984;11:489-507.
8. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, *Diferential Dx of anemia of prematurity*. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
9. Winzerling JJ, Kling PJ. Iron-deficient erithropoyesis in premature infants measured by blood zinc protoporphyrin/heme. *Jour. Pediat.* 2001;1:144-9
10. Stheling L, Simon TL. Leading cause of anemia in preterm babies is bloods for lab test. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994;118:429-34.
11. Juul SE. Funciones no eritropoyeticas de la eritropoyetina en el feto y el recién nacido *Clin. Perinat.* 2000;3:519-30.
12. Strauss RG. Prácticas de transfusión de eritrocitos en recién nacidos. *Clin. Perinat.* 1995;3:601-14.
13. Shannon K. Eritropoyetina humana recombinante ante la anemia neonatal. *Clin. Perinat.* 2000;3:587-99.
14. Ohls RK. Uso de eritropoyetina en recién nacidos. *Clinic. Perinat* 1999;3:687-701
15. Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erithropoietin compared with eritrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1991;119:781-8
16. Strauss RG. Recombinant erytroietin for the anemia of prematurity: still a promise, not a panacea. *J. Pediatr.* 1997;131:653-5

17. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998;2:194-9.
18. Donato H, Vain N, Rendon P, Vivas N, Prudent L, Larguia M, y cols. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066-71
19. Ohls RK, Haecum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pediatr.* 1997;13:661-5
20. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Bumeister LF, Bell EB, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1996;129:680-7.
21. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Jonson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999;104:514-7
22. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA y cols. Recombinant human erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8
23. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Regazzoni BM, y cols. High versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1998;132:866-70
24. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J. Pediatr.* 1996;129:258-62.
25. Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity *J. Pediatr.* 1996;128:512-7
26. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1995;127:291-7
27. Brown MS, Keith J. Comparison between two and five doses a week of recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity: a randomized trial. *Pediatrics* 1999;28:1173-8
28. Maier F, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Hieronimi G, Halliday HL. Y cols. Effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for

- transfusion in very-low-birth-weight infants. *New Eng. J. Med.* 1994;28:1173-8
29. Pollac A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, Lombard KA, Lubec G, y cols. Effect of intravenous iron supplementation on eritropoyesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics* 2001;107:78-85.
 30. Carnielli VP, Riolo RD, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal ED.* 1998;79:44-8.
 31. Luban N. Neonatal transfusion. *Transfusion* 1992;32:323-7
 32. Chavez AL, Flores GN. Uso de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérmino. *Rev. Hosp. Gral. M. Gea González* 2000;3:157-62-
 33. Strauss RG, Burmeister LF, Jonson K, Cress G, Cordel D, Feasibility and safety of AS-3 red blood cells for neonatal transfusion. *J. Pediatrics* 2000;136:421-9
 34. Brooks SE, Folate and vitamin B12 supplementations in very low birth weight infants treated with erythropoietin I. *Pediatrics* 2001;108:29-39
 35. Brooks SE. Folate and vitamin B12 supplementation in very low birth weight infants treated with erythropoietin II. *Pediatrics* 2001;109:234-40.
 36. Keating JN, Wada L, Stokstad EL. The effect of epoetin beta in transfusion of the VLBW infant. *Am J. Clin Nutr.* 1987;46:835-39
 37. D'Addosio AM, Trindelli MC, Danhave O, Guidotti F, Cicchetti R, Vicenzi R. Riduzione del fabbisogno transfusionale mediante impiego di eritropoyetina humana ricombinante (rhuepo) nell'anemia del neonato prematuro. *Arch Dis. Child* 1993;68:291-5.
 38. Kimmond S. Aitchison TC. Pediatric blood component transfusion. *Transfusion* 1983;23:325-32
 39. Faruki H, Kiss JE. Erythropoietin. *J. Pediatr.* 1990;116:301-24
 40. Bifano EM, Curan TR. Minimización de la exposición a sangre donada en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Clin Perinat.* 1995;3:615-27.
 41. Cloherty JP, Stark AR. *Manual de cuidados intensivos neonatales* 3ª ed. Philadelphia: Masson;1999:509-16.
 42. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, *Neonatología*, 3a ed. Buenos Aires (Arg.):Panamericana; 1999:344-50.
 43. Bello SA. *Síndromes hematológicos en pediatría*, México DF, McGraw-Hill Interamericana:1990:201-4.

ABREVIATURAS

1. ATP: Adenosin trifosfato
2. CID: Coagulación Intravascular Diseminada
3. cmH₂O: Centímetros de agua
4. G6DP: Glucosa 6 difosfato
5. gr. : Gramos
6. Hct: Hematocrito
7. Hb: Hemoglobina
8. HbA: Hemoglobina del adulto
9. HbF: Hemoglobina fetal
10. Hrs: Horas
11. JAK2: Cinasa Janus 2
12. Kcal: Kilocalorías
13. Kg: Kilogramos
14. ml.: Mililitros
15. mm³: Milímetros cúbicos
16. PaO₂: Presión arterial de oxígeno
17. PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
18. pH: Acidez titulable
19. SaO₂: Saturación arterial de oxígeno
20. SDG: Semanas de gestación
21. STAT5: Activadores de transcripción 5
22. TP: Tiempo de protrombina
23. TPT: Tiempo parcial de tromboplastina
24. VCM: Volumen corpuscular medio
25. VO₂: Proporción en el contenido arterial de oxígeno
26. 2-3 DPG: 2-3 difosfoglicerato.