

## Puntos clave

- La extracción de sangre para muestras es una de las principales causas de anemia en los prematuros.
- En el prematuro se puede hallar una sintomatología inespecífica como estancamiento ponderal, fatiga en la alimentación, taquipnea o aumento del número y severidad de las apneas.
- Las indicaciones para la transfusión deben ser lo más restrictivas posibles, valorando individualmente al paciente y prestando especial interés en la clínica.
- Para disminuir la exposición a donantes en caso de requerir una transfusión, pueden reservarse alícuotas del mismo concentrado de hematíes para transfusiones posteriores, hasta la caducidad del mismo.
- El uso de eritropoyetina actualmente sigue siendo controvertido dado que no existe evidencia demostrada en la reducción de la exposición a distintos donantes y su uso precoz parece ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía del prematuro. El pinzamiento tardío de cordón reduce los casos de anemia en el prematuro sin representar una sobrecarga hídrica ni un problema de hiperviscosidad.

## Anemia neonatal

ESTHER BONASTRE-BLANCO<sup>a</sup>, MARTA THIÓ-LLUCH<sup>b</sup>  
Y LAURA MONFORT-CARRETERO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

ebonastre@hsjdbcn.org; mthio@hsjdbcn.org; lmonfort@hsjdbcn.org

## Conceptos y definición

La volemia del recién nacido es de 80 ml/kg. Durante el período neonatal y los meses siguientes se producen cambios significativos en la masa de hematíes. Durante las primeras semanas de vida va disminuyendo la producción de hematíes a la vez que aumenta la proporción de hemoglobina (Hb) 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 los valores de Hb 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. Estos cambios no comportan necesariamente una anemia funcional en el recién nacido.

La anemia de la prematuridad es un grado más acentuado de la anemia fisiológica. El nivel mínimo de Hb se alcanza antes que en el neonato a término porque la supervivencia de los hematíes es menor, la velocidad de crecimiento del prematuro es mayor y esta población tiene déficit de vitamina E si no recibe aporte exógeno. El nivel mínimo de Hb también es más bajo que en el recién nacido a término (RNT), de unos 9 g/dl, puesto que la eritropoyetina se estimula con valores menores (7-9 g/dl) en este grupo, al ser menores sus necesidades de oxígeno<sup>1</sup>.

Los depósitos de hierro también son menores en el prematuro por lo que se agotan antes en la fase hematopoyética. Además, en el RNT el 70-80% de la Hb es fetal (HbF) mientras que en prematuros llega hasta el 97%. Este

tipo de Hb tiene más afinidad por el oxígeno, por tanto en iguales condiciones los prematuros tendrán más dificultad para liberar oxígeno hacia los tejidos, porque habitualmente tienen unas necesidades inferiores.

La anemia neonatal se define como un hematocrito central < 45% (en sangre capilar pueden encontrarse valores hasta 10% superiores) o Hb < 15 g/dl, durante la primera semana de vida<sup>2</sup>, o como un valor de Hb o hematocrito por debajo de más de 2 desviaciones estándar respecto a la media de su mismo grupo de edad<sup>3</sup>. La necesidad de tratamiento depende de la clínica y de la edad gestacional.

## Etiología

La anemia fisiológica del recién nacido y la anemia de la prematuridad son las dos causas más frecuentes de anemia en los neonatos. Es importante recalcar que la anemia neonatal está fuertemente relacionada con la cantidad de sangre extraída para procedimientos diagnósticos, especialmente en los niños de extremo bajo peso al nacer<sup>3</sup>.

La clasificación según las distintas causas de anemia en el neonato se muestra en la tabla 1.

## Clínica

El signo más frecuente es la palidez de piel y mucosas (además de ictericia en la anemia hemolítica). Según la etiología y la velocidad de instauración se acompañará de otras manifestaciones. Así pues, en la anemia aguda con gran pérdida de volumen aparece clínica de hipovolemia y shock, con signos de insufi-

## Lectura rápida



Definimos anemia neonatal como un hematocrito central < 45% o hemoglobina (Hb) < 15 g/dl durante la primera semana de vida. De forma fisiológica, la Hb desciende hasta alcanzar su nivel más bajo a las 8-12 semanas (9 g/dl en el pretérmino y 11 g/dl en el niño a término). Así pues, la necesidad de tratamiento dependerá no sólo del valor de hematocrito o Hb sino también de la sintomatología y la edad gestacional. Las causas más frecuentes de anemia son la fisiológica del recién nacido y la anemia de la prematuridad. La anemia neonatal está muy relacionada con la cantidad de sangre extraída para los procedimientos diagnósticos.

En cuanto a la sintomatología, en la anemia aguda hemorrágica predominan los signos de hipovolemia y shock. En la anemia hemorrágica crónica, la palidez sin apenas repercusión hemodinámica. En la anemia hemolítica crónica destaca la presencia de ictericia y hepatoesplenomegalia. En la anemia de la prematuridad puede existir una clínica inespecífica como estancamiento ponderal, fatiga relacionada con la alimentación, taquipnea o apneas.



**Tabla 1.** Causas de anemia en el neonato

### Pérdida de sangre

#### Antes y durante el parto

Hemorragia placentaria (placenta previa, desprendimiento de placenta)

Hemorragia de cordón umbilical (vasos aberrantes, inserción velamentosa, hematoma de cordón)

Hemorragia fetal: transfusión fetomaterna (8% de los embarazos, crónica o aguda), fetoplacentaria (cesárea con extracción del feto por encima del nivel de la placenta, tumoración placentaria, hematoma, nudos o prolapso oculto de cordón), fetofetal (placenta monocorial con anastomosis arteriovenosas), iatrógena

#### Período neonatal

Enfermedad hemorrágica del recién nacido

Intracraneal: en relación con prematuridad, segundo gemelo, parto de nalgas o parto rápido, hipoxia

Cefalohematoma masivo, hemorragia subgaleal o *caput* hemorrágico

Retroperitoneal: renal o suprarrenal

Rotura hepática o esplénica

Gastrointestinal: *ulcus*, enterocolitis necrosante, sonda nasogástrica (descartar deglución de sangre materna)

Umbilical

Anemia iatrógena (extracciones múltiples, sobre todo en el prematuro)

### Aumento de la destrucción de hematíes

Anemia hemolítica inmune (incompatibilidad grupo ABO y Rh, enfermedad autoinmune materna, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, inducida por fármacos como ácido valproico, penicilina)

Alteraciones enzimáticas (déficit glucosa-6-fosfato DH, déficit de piruvatoquinasa)

Defectos en la membrana de los hematíes (esferocitosis, eliptocitosis)

Hemoglobinopatías (síndromes talasémicos)

Infecciones (sepsis bacterianas o víricas, infecciones congénitas [TORCH])

Alteraciones mecánicas de hematíes (CID, hemangiomas)

Carencia de vitamina E

Metabolopatías (galactosemia, osteopetrosis)

### Anemia hipoplásica

Anemia hipoplásica fisiológica: en el RN a término (6.<sup>ª</sup>-12.<sup>ª</sup> semana de vida), en el RN prematuro (4.<sup>ª</sup>-10.<sup>ª</sup> 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 B19), Albers-Schonberg, Benjamin, anemia postransfusión (extrauterina o intrauterina por isoimmunización)

CID: coagulación intravascular diseminada.  
Adaptada de Cloherty et al<sup>1</sup> y Ahler S et al<sup>2</sup>.

ciencia respiratoria (taquipnea, distrés) y cardíaca (taquicardia, hipotensión, disminución de presión venosa central), 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. Por último, en la anemia del prematuro puede observarse fatiga en la alimentación, estancamiento ponderal, taquipnea, taquicardia, apneas, aumento del requerimiento de oxígeno (posprandial, por apneas) y acidosis metabólica.

## Diagnóstico

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, iso-inmunización sanguínea).

Las exploraciones complementarias básicas incluyen hemograma o hematocrito, bilirrubina, recuento de reticulocitos y test de Coombs.

— Hemograma: la presencia de eritroblastos en el hemograma es normal hasta el cuarto día de vida. En la hemorragia aguda, el hematocrito puede mantenerse normal por vasoconstricción compensadora.

— Recuento de reticulocitos: deben ser del 4-6% los primeros 3 días de vida. Durante las 2 semanas de vida pueden bajar hasta alrededor del 1%<sup>3</sup>. Éstos 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).

— Bilirrubina: es tan importante la cifra como su evolución (velocidad de ascenso) en la anemia hemolítica, pues condiciona el tratamiento.

— Grupo ABO, Rh y 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.

### Alteraciones analíticas y diagnóstico diferencial

En la anemia hemorrágica aguda existe descenso del hematocrito junto con reticulocitos normales (posteriormente se produce un aumento de bilirrubina si el sangrado es interno). En la anemia hemorrágica crónica se produce un descenso del hematocrito y aumento de los reticulocitos. Si la anemia es hemolítica se aprecia descenso del hematocrito, aumento de reticulocitos y de bilirrubina (con Coombs positivo si es inmune). Finalmente, en la anemia aplásica se produce un descenso del hematocrito y de reticulocitos (< 4%). Este diagnóstico diferencial se muestra en la tabla 2.

### Otras exploraciones para el diagnóstico etiológico

— Extensión de sangre: para la morfología eritrocitaria (hay que orientar el diagnóstico de sospecha pues con frecuencia se ven hemáties dismórficos en el neonatal, que no tienen traducción patológica).

**Tabla 2.** Alteraciones analíticas y diagnóstico diferencial

Reticulocitos	Bilirrubina	Test de Coombs	Morfología eritrocitaria	Diagnóstico
N o >	N	(-)	N	Anemia fisiológica (RNT, prematuro) Anemia hipoplásica congénita Anemia aplásica
N o >	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 o <	<	(-)	Esferocitos Eliptocitos Microcitos hipocromos Espiculados Esquistocitos y fragmentos eritrocitarios Células en mordida (cuerpos de Heinz) N	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Síndrome de talasemia alfa o gamma Déficit piruvatocinasa CID, otros procesos microangiopáticos Déficit Glu-6-p-DH Infecciones, hemorragia encapsulada (cefalohematoma)

N: normal, <: aumentado, >: disminuido; (-): negativo, (+): positivo.

CID: coagulación intravascular diseminada; F-F: feto-fetal; F-M: feto-materna; RNT: recién nacido a término. Adaptada de Cloherty et al<sup>1</sup>.

## Lectura rápida



Las pruebas diagnósticas de primera línea son el hemograma, recuento de reticulocitos, bilirrubina, grupo ABO y Rh y test de Coombs.

Respecto al tratamiento, cada vez se aboga más por políticas de transfusión restrictivas para evitar transfusiones y, por ende, los efectos adversos derivados de éstas y de la exposición a distintos donantes. La Hb por sí sola no es un criterio para transfundir sino que se tienen en cuenta distintos parámetros como número de apneas o bradicardias, taquipnea o taquicardia, estancamiento ponderal, necesidad de ventilación u oxigenoterapia, la propia patología de base del paciente o el someterse a procedimientos como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Se ha demostrado que el uso de guías transfusionales menos restrictivas no aportan claros beneficios clínicos en los pacientes y que las guías más restrictivas no implican, en la mayoría de estudios publicados, un mayor número de efectos adversos a corto ni largo plazo.



## Lectura rápida



Tan importante es el tratamiento de la anemia como su prevención. Una medida preventiva consiste en el clampaje tardío del cordón umbilical en los recién nacidos pretérmino y los recién nacidos a término. En los niños prematuros entre 30 y 36 semanas que no precisen resucitación inmediata, nos podríamos plantear clampar el cordón umbilical al minuto de vida y no inmediatamente después del parto ya que se asocia a un aumento en la masa se eritrocitos y por tanto a una disminución significativa de los casos de anemia. A diferencia de los niños a término, en los prematuros con clampaje de cordón tardío no se observan casos de policitemia e hiperviscosidad o sobrecarga de líquidos. En este grupo de pacientes se ha observado un incremento de niños sometidos a fototerapia, aunque las cifras a la entrada de la misma no son más altas ni la intensidad de la fototerapia es superior que en los niños prematuros con clampaje de cordón inmediatamente después del parto. Aunque los resultados son prometedores todavía hacen falta más estudios para acabar de confirmar los resultados y sobre todo para definir de forma uniforme el método del clampaje tardío, principalmente en los neonatos más críticos y con menor Apgar al nacer.



— Test de Kleihauer en la madre para descartar transfusión fetomaterna: determina cantidad de HbF 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 HbF, como en la isoimmunización ABO (en que aparecen hematíes lisados).

— Test de Apt en hemorragia digestiva para descartar sangre deglutida materna. En teoría detecta la presencia de Hb A materna en heces o aspirado gástrico. La técnica habitual es colorimétrica y el resultado es dependiente del observador y poco fiable.

— Ecografía cerebral y abdominal para descartar hemorragia interna.

— Estudio de la coagulación para orientar a una hemorragia.

— Estudio de infecciones: TORCH, herpes, parvovirus, citomegalovirus, lúes.

— Estudio de médula ósea: útil en la anemia hemolítica sin reticulocitosis y en la anemia hiporregenerativa. Pocas veces se investiga excepto en casos de insuficiencia medular por hipoplasia o tumor.

— Estudio a los padres: útil para descartar causas hereditarias. Según la orientación diagnóstica, se estudia hemograma, extensión de sangre, índices y enzimas eritrocitarias.

— Electroforesis de las hemoglobinas y enzimas eritrocitarias: no es valorable en el período neonatal, dado que predomina la HbF.

## Tratamiento

### Transfusión de concentrado de hematíes

En un hospital terciario, el grupo de niños que reciben un mayor número de transfusiones son los niños prematuros<sup>4</sup>. El 50% de los recién nacidos de < 1.000 g recibirán una transfusión durante las primeras 2 semanas de vida y el 80% al menos habrán recibido una transfusión al finalizar la hospitalización<sup>5</sup>.

La transfusión de concentrado de hematíes no está exenta de riesgos, los cuales deben tenerse en cuenta y ser explicados a la familia, para obtener su consentimiento informado previo a la transfusión. Estos riesgos son la sobrecarga de volumen, la hemólisis (por incompatibilidad de grupo ABO), la hiperpotasemia, reacción hipertermia de tipo leucoplaquetaria, la enfermedad injerto contra huésped, reacción alérgica y shock anafiláctico en déficit de IgA, las infecciones (virus y bacterias) y el daño pulmonar agudo por atrapamiento de leucocitos en la circulación pulmonar (*transfusion related acute lung injury*, TRALI).

No hay unas indicaciones inamovibles de transfusión. Las tendencias son cada vez más

restrictivas y deben sopesarse los riesgos y beneficios antes de utilizar este recurso que algunas veces resulta escaso. Es bien sabido que hay niños que pueden permanecer asintomáticos con bajas concentraciones de Hb y otros ser sintomáticos con concentraciones de Hb iguales o superiores. Esto apoya el concepto de que la Hb por sí sola no es adecuada para decidir la necesidad de la transfusión<sup>6</sup>. Se ha demostrado que el uso de guías más restrictivas disminuye el número de transfusiones y la exposición a donantes y actualmente cobra interés el establecer si existen riesgos relacionados con el uso de dichas guías, especialmente en pacientes de extremado bajo peso al nacer. Valieva et al<sup>7</sup> publicaron recientemente un estudio retrospectivo de recién nacidos de muy bajo peso y concluyeron que con una guía de actuación más liberal no existía un beneficio clínico evidente. Además, observaron una asociación entre las transfusiones y la incidencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, retinopatía de la prematuridad y el uso de diuréticos. En el estudio de Bifano et al<sup>8</sup>, 50 niños entre 650 y 1.000 g fueron aleatorizados a 2 grupos de valores de hematocrito (< 32 y < 30%) como umbral para decidir transfundirlos. Concluyó que no había diferencias entre los dos grupos en cuanto a crecimiento, morbilidad y mortalidad durante la hospitalización ni en el neurodesarrollo a los 12 meses. Bell et al<sup>9</sup> realizaron un estudio aleatorizado en el que incluyeron a 103 niños en 2 guías transfusionales, una más restrictiva y otra más liberal, y objetivó más niños afectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) grado IV, leucomalacia y apneas (aunque clínicamente poco relevante pues el incremento de frecuencia de apnea era de < 1 evento por día) en el grupo restrictivo. Estos resultados no se repiten en el estudio multicéntrico de Kirpalani et al<sup>10</sup>, un estudio aleatorizado de un diseño similar, de 451 prematuros extremos. En el seguimiento a largo plazo de este mismo grupo de pacientes no se encontraron diferencias significativas en cuanto al resultado principal (muerte o alteraciones en el neurodesarrollo) a los 18 o 21 meses de edad corregida, aunque un análisis *posthoc* mostró una diferencia significativa en cuanto a retraso cognitivo (*Mental Development Index* < 70) en el grupo restrictivo.

### Indicaciones de transfusión de concentrado de hematíes<sup>2</sup>

En nuestro centro las indicaciones de transfusión se resumen en la tabla 3. Se basan en conceptos clínicos y bioquímicos.

El volumen a transfundir es de 15 ml/kg. En niños lábiles o cuando es preciso transfundir

**Tabla 3.** Indicaciones de transfusión de concentrado de hematíes

**Hematocrito  $\leq$  20% + reticulocitos  $<$  100.000/ $\mu$ l + síntomas de anemia (taquicardia, taquipnea, disminución ingesta)**

**Hematocrito  $\leq$  30%**

FiO<sub>2</sub>  $<$  35%

Cánulas nasales con O<sub>2</sub> 1/8-1/4 l/min

CPAP o VM con MAP  $<$  6 cmH<sub>2</sub>O

Crisis de apnea y bradicardia ( $>$  6 en 12 h o 2 en 24 h que requieran ambú), en tratamiento correcto con metilxantinas

Taquicardia  $>$  180 lat./min o taquipnea  $>$  80 lat./min en las últimas 24 h

Incremento de peso  $<$  10 g/días, 4 días (con ingesta calórica  $>$  100 kcal/kg/día)

Intervención quirúrgica

Hto  $<$  30-40% anemia isoimmunización Rh dependiendo de la intensidad de hemólisis\*

**Hematocrito  $\leq$  35%**

FiO<sub>2</sub> en cabezal  $>$  35%

CPAP o VM con MAP  $\geq$  6-8 cmH<sub>2</sub>O

Sepsis, ECN, ductus sintomático, DBP

**Hematocrito  $<$  40%**

ECMO

Cardiopatía congénita cianósante

**En shock hipovolémico**

Transfusión inmediata, independientemente del valor de hematocrito

Antes extraer sangre para analítica (mientras no llegue la sangre, perfundir suero fisiológico para restitución de volumen)

Cantidad: 10-20 ml/kg en 30-60 min (según la rapidez de la pérdida y la edad gestacional: reposición más lenta cuanto más prematuro)

Vía: vena umbilical

Objetivo: llegar a hematocrito 40%

\*Rodríguez-Miguélez JM, Figueras J. Ictericia neonatal. En: Vento M, Moro M, editores. De Guardia en Neonatología. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 575-86.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno; MAP: presión media en la vía aérea; VM: ventilación mecánica.

Adaptada de Roseff et al<sup>4</sup>.

cantidades mayores, se tiene que considerar transfundir esta cantidad en 2 veces con un intervalo de 6-12 h. La duración de la transfusión es de 1-3 h, dejando el tiempo máximo para niños inestables o con riesgo de descompensación por sobrecarga (cardiópatas, persistencia del conducto arterioso, displasia broncopulmonar, etc.), así como en prematuros con riesgo de aumento de presión intracraneal y sangrado intraventricular.

Las indicaciones de transfusión de hematíes irradiados<sup>4</sup> son:

- Neonatos en los que se sospecha una inmunodeficiencia congénita.
- Fetos (transfusiones intrauterinas).
- RN previamente transfundidos intraútero.
- Prematuros  $<$  1.200 g.

— RN con inmunodeficiencias adquiridas.

— RN receptores de familiar consanguíneo de primer o segundo grado (su utilización es excepcional, pues su uso conlleva mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped).

La transfusión tiene que infundirse por una vía única. Por ella no deben pasar otras perfusiones ni fármacos. Ésta puede ser central o periférica, pero de calibre suficiente (no se debe transfundir por catéter central de inserción periférica de 0,2 mm porque se obstruye fácilmente). Hay que tener en cuenta que por las vías centrales se puede infundir a ritmos más elevados, pero el riesgo de sobrecarga es mayor. La transfusión puede realizarse con bolsa o con jeringa, en cuyo caso se intercalará una conexión adecuada

## Lectura rápida



Otra medida importante en la sala de partos consiste en la obtención de muestra sanguínea para hemograma o hemocultivo a partir de sangre de cordón.

En la unidad se tienen que evitar extracciones, agrupando las analíticas y utilizando monitorización transcutánea o dispositivos tipo micrométodo siempre que sea posible. En el recién nacido que se transfunde es importante guardar la sangre en alícuotas y reservarla para un mismo paciente para poder así disminuir la exposición a donantes.



## Lectura rápida



El uso de eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) como parte del tratamiento de la anemia del prematuro sigue siendo controvertido. La revisión Cochrane de 2006 concluye que la administración precoz de eritropoyetina no reduce significativamente el número de transfusiones recibidas. Tampoco existe suficiente evidencia acerca del potencial beneficio de la rhEPO en la reducción del número de donantes expuestos. Se ha observado un incremento estadísticamente significativo de retinopatía de la prematuridad en los pacientes que reciben rhEPO precozmente. A nivel experimental se ha demostrado un efecto neuroprotector de eritropoyetina reduciendo el daño neuronal secundario a eventos hipóxico-isquémicos. Este hallazgo ha suscitado un creciente interés acerca de sus efectos en prematuros por ser una población de alto riesgo neurológico.

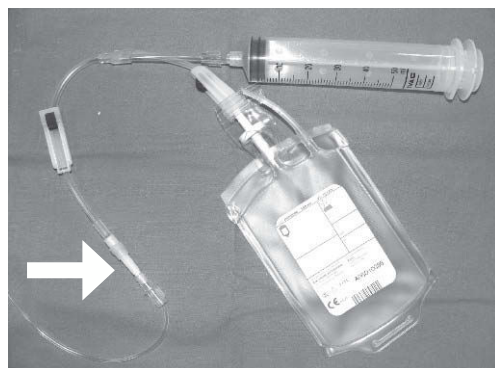
con filtro, que debe mantenerse durante toda la transfusión (fig. 1).

Existen otras consideraciones que hay que tener en cuenta como descontar el volumen transfundido del aporte hídrico total. Durante la transfusión no se tienen que aportar otros líquidos, aparte de glucosa para mantener la glucemia y los de las bombas de infusión continua de sedantes, analgésicos o inotropos. Si el niño precisa volumen, se puede aumentar el ritmo del concentrado. Es importante controlar la glucemia cada hora. Si es inferior a 45 mg/dl, se disminuirá el ritmo de la transfusión y se aumentará el aporte de glucosa. Si es inferior a 40 mg/dl, se administrará además un bolus de glucosa 10%, 2 ml/kg por vía intravenosa, y si es inferior a 30 mg/dl, se administrará el bolus, se suspenderá la transfusión y se reiniciarán los aportes previos hasta que la glucemia está recuperada. Si el recién nacido llevaba insulina en bomba de infusión continua, al suspender o disminuir los aportes de glucosa, probablemente precise disminuir el ritmo o parar la bomba. En estos casos la glucemia deberá controlarse más a menudo (cada 30 min). Si el niño recibe alimentación enteral se iniciará la transfusión 1-2 h después de la toma y quedará a dieta hasta que ésta finalice. En los niños hemodinámicamente inestables o con riesgo de descompensación se valorará la administración de una dosis de furosemida oral o intravenosa una vez iniciada la transfusión (a los 30 min-1 h): 0,5-1 mg/kg (por vía intravenosa tarda unos 20 min en iniciar su efecto).

El diagnóstico precoz debe posponerse hasta por lo menos 10 días después de cualquier transfusión de hemoderivados, para no interferir en sus resultados.

### **Fraccionamiento y caducidad de la bolsa**

Si se prevé que el paciente va a ser politransfundido, debe valorarse el fraccionar la bolsa de sangre de un solo donante en alícuotas pa-



**Figura 1.** Filtro entre la bolsa de sangre y el paciente.

ra minimizar el número de donantes<sup>6</sup>. Pero al mismo tiempo hay que considerar que la caducidad de las bolsas es variable: 21 días para la sangre irradiada, 42 días si no lo está.

El transporte de oxígeno mejorará rápidamente si el tiempo de almacenamiento de la bolsa es corto (mayor contenido en 2,3 difosfoglicerato). Por lo tanto, es recomendable sangre "fresca" (de 2-3 días) para grandes reposiciones de volemia: cirugía cardíaca, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), exanguinotransfusión total o reposición de volemia por hemorragia aguda<sup>4</sup>.

## Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante

El uso de eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) como parte del tratamiento de la anemia del prematuro ha sido ampliamente discutido y sigue siendo controvertido. Ohlsson y Aher<sup>12</sup> realizaron una revisión sistemática de la Cochrane Database en 2006 acerca de la efectividad y seguridad del uso precoz frente a tardío de rhEPO en la reducción de las necesidades de transfusión de los recién nacidos prematuros. Los autores concluyeron que la administración precoz de eritropoyetina no reduce el número de transfusiones recibidas. Dado que un porcentaje no despreciable de pacientes (14-30%) había recibido transfusiones antes de ser incluidos en los estudios revisados en el metanálisis no existe evidencia acerca del potencial beneficio de la rhEPO en la reducción del número de donantes expuestos. Asimismo esta revisión objetivó un incremento estadísticamente significativo de retinopatía de la prematuridad (ROP) en los pacientes que recibían rhEPO precozmente. En la misma dirección Suk et al<sup>13</sup> encontraron, en un estudio de cohortes retrospectivo, que la administración de rhEPO es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP, especialmente en los pacientes que reciben más dosis de rhEPO (> 20), así como en los que la reciben más precozmente (< 20 días de vida). Una posible hipótesis fisiopatológica que explicaría dicha asociación es la similitud de rhEPO con el factor de crecimiento endotelial (VEGF), responsable de la angiogénesis e implicado en la patogenia de la ROP.

Pramod Mainie<sup>14</sup> realizó en 2008 otra revisión de la literatura acerca del papel de la rhEPO en la medicina neonatal actual en la que se han instalado políticas restrictivas de

transfusión y extracción de sangre y que no han supuesto un incremento en las complicaciones del prematuro, como la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrosante o la displasia broncopulmonar. Dicha revisión incluye varios estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados en los que no se hallan reducciones estadísticamente significativas en el número de transfusiones recibidas entre el grupo estudio y el grupo control<sup>15</sup>. En el caso de la enfermedad hemolítica del recién nacido que suele acompañarse de una anemia hiporregenerativa tampoco la rhEPO parece ofrecer un beneficio. Así pues, dada la evidencia científica actual y las políticas de transfusión y seguridad de éstas, el autor concluye que no está justificado el uso de eritropoyetina en la práctica clínica habitual. Su utilización quedaría reservada para la realización de estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados en los que el desarrollo de ROP estuviera monitorizado.

A raíz de estudios en modelos animales<sup>16</sup> y en adultos que demuestran una reducción del daño neuronal secundario a hipoxia-isquemia con la administración de altas dosis de rhEPO, existe un interés creciente acerca de su posible aplicación como neuroprotector en los recién nacidos prematuros que son pacientes de alto riesgo neurológico<sup>17,18</sup>.

## Prevención de la anemia neonatal

En la actualidad, y tal y como hemos mencionado en apartados anteriores, se tiende a restringir la indicación de la transfusión de concentrado de hematíes. Por este motivo es esencial intentar minimizar las causas que disminuyen la masa eritrocitaria y potenciar las que la aumentan. Así pues existen distintas actuaciones que podemos realizar, no sólo en la unidad neonatal sino también en sala de partos y en el laboratorio<sup>19</sup>.

### En sala de partos

Un procedimiento posible en sala de partos es retrasar el pinzamiento del cordón umbilical. Strauss et al<sup>20</sup> publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado y parcialmente ciego de recién nacidos entre 30 y 36 semanas de gestación, de los cuales un grupo fue sometido a clampaje antes de los 15 s después de nacer y el otro al minuto exacto del nacimiento. El hecho de retrasar un minuto el clampaje de cordón aumentó la masa/volumen eritrocitario de forma significativa aunque esto no se tradujo en un menor número de transfusiones. No observó diferencias entre los 2

grupos en cuanto a puntuación de Apgar, la necesidad de ventilación mecánica con oxigenoterapia o la incidencia de hemorragias intracraneales. En este estudio, ningún niño necesitó flebotomías por síntomas de policitemia o hiperviscosidad. Por otro lado, hubo un número mayor de recién nacidos sometidos a fototerapia en el grupo del clampaje retrasado aunque los valores de bilirrubina que preceden la terapia y la intensidad de la misma no difirieron en los 2 grupos. Este estudio concluye que debería considerarse el clampaje al minuto de vida para incrementar el volumen de hematíes en aquellos neonatos entre 30 y 36 semanas de vida que no necesiten una reanimación inmediata. En neonatos a término está descrito un aumento significativo de casos de niños afectados de policitemia en el grupo de pacientes sometidos a un clampaje tardío de cordón<sup>21</sup>. En la publicación Cochrane del 2004<sup>22</sup>, que estudia los efectos del clampaje tardío de cordón (de 30 a 120 s) en niños prematuros de < 37 semanas, se objetiva una menor necesidad de transfusiones por anemia y un menor riesgo relativo de hemorragia intraventricular. En la revisión Cochrane del 2008<sup>23</sup>, que analiza los efectos del clampaje tardío de cordón en niños a término, se concluye que retardar el pinzamiento del cordón de 2 a 3 min aumenta el valor de Hb (aunque no más allá de los 6 meses) y mantiene los niveles de ferritina más elevados incluso a los 6 meses (reflejando un potencial beneficio en grupos de población con un pobre acceso a una adecuada alimentación) pero aumenta, tal y como se veía en otros estudios, el riesgo de fototerapia. Aunque los resultados del clampaje tardío parecen ser prometedores sería necesario ampliar los estudios y definir de una forma uniforme los métodos del clampaje retardado, sobre todo en los pacientes más críticos o con Apgar más bajo al nacer<sup>20</sup>.

Otra posibilidad es la obtención de sangre de cordón por parte del ginecólogo asistente al parto para poder obtener el hemograma y hemocultivo del recién nacido. El estudio de Khodabux et al<sup>24</sup> concluye que la sangre autóloga derivada de sangre de cordón no puede suplir el 50% de las transfusiones alogénicas por la poca cantidad de sangre que se recoge y por tanto la poca disponibilidad del producto, aunque en niños entre 24-28 semanas, a pesar de la baja disponibilidad (17%), se considera un método eficiente por la alta necesidad de transfusiones (87%) en este subgrupo de pacientes. En niños entre 30-32 semanas no se considera su uso por la disponibilidad del 36% y la necesidad menor de transfusiones (19%) objetivadas en dicho estudio.

## Bibliografía recomendada

Luban N. Management of anemia in the newborn. *Earl Hum Develop.* 2008;84:493-8.

*Guía práctica sobre el manejo de la anemia en el neonato basada en la recopilación de las publicaciones con más impacto hasta el momento de la publicación en cuanto a los resultados de estrategias transfusionales más restrictivas frente a más liberales, las controversias sobre el clampaje tardío de cordón umbilical o el uso de la rhEPO.*

Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, et al. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion.* 2008;48:658-65.

*En este estudio se aleatorizaron 105 neonatos de < 36 semanas de edad gestacional en el grupo de clampaje inmediato después del parto o al minuto exacto de vida y se estudiaron distintas variables como el volumen o masa eritrocitaria y múltiples variables clínicas y de laboratorio en los primeros 28 días de vida. Concluye que el hecho de retrasar el pinzamiento de cordón un minuto después del parto aumenta la masa eritrocitaria aunque las necesidades de transfusión no difieren de forma significativa.*

## Bibliografía recomendada

Whyte R, Kirpalani H, Asztalos E, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin threshold for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207-13.

*A partir de un estudio realizado por el mismo grupo de autores y publicado con anterioridad donde se aleatorizan un total de 451 prematuros extremos en un grupo de pacientes tratados con una guía de transfusión más liberal y otra más restrictiva se realiza el seguimiento a los 18 y 21 meses de vida y se estudian las diferencias en cuanto a mortalidad, parálisis cerebral, retardo cognitivo y alteración visual o auditiva grave. Se trata pues de un estudio interesante no sólo por su diseño sino por la gran cantidad de niños que forman parte del estudio y que se han podido seguir a largo plazo.*

Pramod Mainie. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Develop*. 2008; 84:525-32.

*Artículo que realiza una revisión exhaustiva de los artículos con mayor evidencia científica sobre el uso de la rEPO, sopesando sus riesgos y beneficios, teniendo en cuenta las guías transfusionales más actuales.*

### En la unidad neonatal

Para intentar disminuir la anemia de causa iatrogénica sería conveniente evitar extracciones en la medida de lo posible y agrupar analíticas. Es importante anotar el volumen extraído para facilitar el control de pérdidas<sup>3</sup>. Como ya se ha comentado en el apartado correspondiente, el uso de un protocolo transfusional restrictivo ha disminuido notablemente la necesidad de transfusiones en las unidades neonatales. Dentro de los factores para disminuir el número de extracciones se incluyen métodos de monitorización transcutánea y el uso de dispositivos tipo micrométodo. Madan et al<sup>25</sup> objetivaron una disminución del 43% de transfusiones en niños de < 1.000 g con el uso del dispositivo micrométodo iSTAT®.

### En el laboratorio y banco de sangre

Ya que la pérdida de sangre iatrogénica contribuye de una forma muy importante en el desarrollo de la anemia del prematuro, es absolutamente necesario desarrollar y utilizar técnicas de micrométodo en el laboratorio<sup>25</sup>. En caso de precisar transfusión, es útil fraccionar una unidad de un mismo donante en pequeñas bolsas (alícuotas) del volumen de sangre que probablemente precisará el paciente, para disminuir el número de donantes y el número de extracciones para pruebas cruzadas. Una bolsa de 350 ml de sangre podría fraccionarse hasta en 10-15 alícuotas (en función del peso del paciente). Si esto no es posible, puede valorarse utilizar la misma bolsa (reservada en banco de sangre) para un solo paciente, hasta su caducidad<sup>19</sup> (42 días si sangre no irradiada y 21 días si irradiada). En caso de alícuotas la bolsa de la sangre madre es la que viene irradiada y tendrán por lo tanto una caducidad de 21 días.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Cloherty J, Eichenwald E, Stark A, editores. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson; 2005.
2. Cruz-Hernández M, editor. Tratado de pediatría. Madrid: Ergon; 2006.

3. Ahler S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:239-47.
4. Roseff S, Luban N, Manno C. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42:1398-413.
5. Bifano E, Curran T. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. *Clin Perinatol*. 1995;22:657-69.
6. ● Luban N. Management of anemia in the newborn. *Ear Hum Develop*. 2008;84:493-8.
7. Valieva O, Standjord T, Mayock D, Juul S. Effects of transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A retrospective Study. *J Pediatr*. 2009;155: 31-7.
8. Bifano E. The effect of hematocrit level on clinical outcomes in extremely low birthweight (ELBW) infants. *Pediatr Res*. 2001;49:311a.
9. ●● Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-91.
10. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in Need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149:301-7.
11. ●● Whyte R, Kirpalani H, Asztalos E, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of Extremely Low Birth Weight Infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin threshold for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207-13.
12. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cells transfusion in preterm and/or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3.
13. ●● Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS*. 2008;12:233-7.
14. ●● Pramod Mainie. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Develop*. 2008;84:525-32.
15. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, et al. The effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250grams birth weight: a multicenter, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:934-42.
16. Demers EJ, McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin protects dopaminergic neurons and improves neurobehavioral outcomes in juvenile rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res*. 2005;58:297-301.
17. Fauchère JC, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using Recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122:375-82.
18. Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, Gonzalez R. Higher cumulative dose of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124:e681-e7.
19. Carbonell X, Álvarez E, Figueras J. Anemia de la Prematuridad. En: Vento M, Moro M, editores. De Guardia en Neonatología. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 587-91.
20. ●● Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB et al. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*. 2008;48:658-65.
21. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otoño L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:e779-86.
22. Rabe H, Reynolds G, az-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD003248.
23. Mc Donald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD004074.
24. Khodabux CM, Von Lindern JS, Van Hilten JA, Scherjon S, Walther FJ, Brand A. A clinical study on the feasibility of autologous cord blood transfusion for anemia of prematurity. *Transfusion*. 2008;48:1634-43.
25. Madan A, Kumar R, Adams M, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyser in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25:21-25.
26. Rabe H, Fernandez Álvarez JR, Lawn C, Seddon P, Amess PN. A management guideline to reduce the frequency of blood transfusion in very-low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2009;26:179-84.