

Capítulo 40. ANEMIA DEL PREMATURO

Dra. Daniela Sandino Pizarro

Dra. Ximena Alegría Palazón

I. Introducción:

Se define anemia del prematuro como anemia normocrómica, normocítica, hipoproliferativa, caracterizada por la disminución de producción de eritropoyetina entre otros factores fisiopatológicos.¹

Aproximadamente un 85-90 % de todos los recién nacidos de pretérmino de extremo bajo peso de nacimiento, reciben al menos una transfusión durante su estadía en las unidades de neonatología^{1,2}. Algunos de ellos múltiples transfusiones con el riesgo de exposición a múltiples donantes.²

Factores fisiológicos y no fisiológicos relacionados a la prematuridad son responsables de la anemia del prematuro y la alta tasa de transfusiones necesaria para su corrección.

Inmediatamente después del parto se produce una disminución en el nivel de hemoglobina, especialmente en la población de recién nacidos prematuros, secundario a procesos fisiológicos relacionados con adaptaciones postnatales como también pérdidas por flebotomía relacionadas con la severidad de sus manifestaciones clínicas postnatales.

En los recién nacidos de pretérmino la caída de hemoglobina es precoz, profunda, con niveles de alrededor de 8.0 g/dl en pacientes de 1.000 a 1.500gr a 7.0 g/dl en menores de 1.000 gr y suele acompañarse de signos clínicos de anemia, con valores de hemoglobina más bajos mientras menor peso y edad gestacional al nacer, por lo cual se considera un fenómeno patológico que requiere medidas de prevención y tratamiento.

II. Prevención de Anemia y preservar los niveles de Hemoglobina :

a) Clampeo tardío de cordón umbilical:

Con el objetivo de preservar y mejorar el nivel de hemoglobina desde el parto, se ha conducido la estrategia del clampeo tardío de cordón umbilical. El Clampeo tardío del cordón umbilical considera diferir en promedio 45 seg a 1 minuto el cierre de cordón, lo cual permite la transfusión pasiva autóloga de sangre desde la placenta al recién nacido, considerando que la cantidad de sangre que permanece en la placenta, al momento del parto se estima que 2/3 de este volumen, están en la placenta, se puede favorecer la transfusión pasiva posicionando al recién nacido a nivel de la placenta o inferior, el ordeñamiento del cordón, es una alternativa en caso de no poder realizar ligadura tardía (sólo considerar en mayores de 28 semanas de EG) para iniciar reanimación inmediata (ver detalles en guía Ligadura tardía de cordón).

Los beneficios demostrados en relación a esta técnica del clampeo tardío son:

- Aumento en los niveles de hematocrito al parto y a la hora de vida

- Disminución significativa en el riesgo de recibir transfusiones para corrección de anemia.⁵
- Mejor estabilidad hemodinámica, mayores niveles de presión arterial al ingreso y a las 4 horas menor necesidad de soporte vasoactivo.⁵
- Menor riesgo de hemorragia intraventricular en todos los grados.
- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante.^{5,6}
- En estudios recientes se ha demostrado que los pacientes con clampeo tardío de cordón tienen un flujo de vena cava superior significativamente mejor y mejora el gasto cardíaco de ventrículo derecho.⁷

Estos beneficios se logran sin aumentar el riesgo de complicaciones por el retraso en el parto, no hubo diferencias en el pH de sangre de cordón, Score de APGAR al minuto, 5 y 10 minutos, ni en la temperatura corporal al momento de admisión.^{4,5} Está recomendado como práctica segura en guías de reanimación de AAP y Consenso europeo de manejo de distress respiratorio.^{4,5,6,7}

b) Disminuir las pérdidas por extracción:

Con la mejoría progresiva del apoyo tecnológico se logra análisis por micrométodo, utilizando volúmenes sanguíneos progresivamente menores, o monitorización transcutánea que evita las extracciones repetidas. Sin embargo la implementación y mantención de esta tecnología implica un costo elevado, pero puede ser compensado por la disminución efectiva de necesidad de transfusión.^{8,9}

III. Favorecer o aumentar la Eritropoyesis:

Aportes nutricionales adecuados:

Está bien documentado que el descenso de niveles de hemoglobina puede ser atenuado con niveles de aporte de proteína diarios adecuados en 3.5 a 4.0 g/kg/día, se ha integrado esta medida entre las estrategias para favorecer no sólo el incremento ponderal adecuado sino también el minimizar la anemia y disminuir las transfusiones.

Suplementación de Hierro oral:

Se conoce que alrededor de un 25% a 85% de los recién nacidos de pretérmino podría desarrollar deficiencia de hierro en el primer semestre de la vida.¹³

El inicio de suplementación precoz luego de cumplir 2 semanas de vida, con 2-4 mg/kg/día de hierro elemental tiene beneficios hematológicos en relación a niveles de hemoglobina y hematocrito mayores, menos riesgo de incidencia de anemia ferropriva y déficit de hierro, podría mejorar el resultado a largo plazo, menos incidencia de alteraciones motoras y mejor desempeño neurocognitivo, sin evidencias de daño inducido por stress oxidativo demostrado hasta ahora.

Uso de Eritropoyetina:

El uso de eritropoyetina recombinante humana en conjunto con la administración de hierro logra una estimulación efectiva de la eritropoyesis in vivo, que se evidencia por el aumento del recuento de reticulocitos. Sin embargo cuando el objetivo es eliminar la necesidad de transfusiones, se logra sólo un efecto parcial modesto, de cuestionada importancia clínica.

Se ha descrito su uso en dos formas: Uso precoz en menores de 8 días que determinó un riesgo elevado de desarrollo de retinopatía del prematuro y uso tardío posterior a 8 días de vida cuyo beneficio es marginal en

disminución de una o más transfusiones RR 0.66 IC(0.59 – 0.74), con un número necesario a tratar de 5 . Así mismo disminuye el número de transfusiones por paciente en 0.78 IC (0.97-0.59), no disminuye el volumen de transfusión por paciente, no hay diferencias significativas en ROP.¹⁹

Los integrantes del consenso SIBEN en relación con la rh-EPO como prevención de la anemia del RNPT consideran que los riesgos superan a los beneficios, con lo cual no recomiendan su administración.

IV. Corrección de Anemia o transfusión de glóbulos rojos:

Las transfusiones siguen siendo la principal forma de soporte para el manejo de la anemia, sin embargo se requiere realizar algunas consideraciones dado que los pacientes de pretérmino tienen condiciones inmunológicas y clínicas diferentes de la población general, con mayores riesgos de complicación asociados a transfusiones.^{2, 20}

Dentro de los riesgos asociados a transfusiones se describen:

A) Complicaciones No infecciosas:

Se describen complicaciones de causa inmunológica:

- Reacciones hemolíticas agudas, por errores en clasificación o presencia de anticuerpos maternos de transmisión pasiva durante el embarazo.
- Reacciones febriles no hemolíticas: en respuesta al paso de citocinas inflamatorias preformadas presentes en el plasma, liberados por leucocitos remanentes, este riesgo disminuye con la leucorreducción.
- Injuria pulmonar aguda relacionada a transfusiones TRALI
- Enfermedad de injerto contra el huésped. Los pacientes inmunocompetentes que reciben sangre de HLA similar están en riesgo de presentar esta patología por lo cual no se recomiendan la transfusión de parientes.^{19,20}

Entre las complicaciones no inmunológicas:

- Sobrecarga de volumen
- Complicaciones metabólicas: hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperkalemia.
- Hipotermia, especialmente en transfusiones rápidas en pabellón.
- Hemólisis no inmune por sobrecalentamiento o exposición a soluciones hiposmolares.
- Se ha descrito sólo una asociación entre presentación de enterocolitis necrotizante y transfusiones de glóbulos rojos, esta se presentaría alrededor de 48 h post transfusión en pacientes estables de 3 a 5 semanas de vida, con evolución clínica más severa, mayor riesgo de perforación intestinal, correspondería a un subtipo de enterocolitis. No está bien claro en la actualidad, si se debe a la transfusión o es secundario a la anemia severa.

B) Complicaciones infecciosas:

Como medida de seguridad en los bancos de sangre se selecciona a la población en base a antecedentes y cuestionarios de factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual y exposición a agentes específicos, luego la sangre extraída se procesa para búsqueda de patógenos específicos, en Chile se realiza estudio de HIV, Hepatitis B, C, HTLV, Sífilis y Chagas. El mayor riesgo de infección es por Hepatitis B, ya que el período de ventana de las pruebas es mayor. No se estudia Citomegalovirus ya que la seroprevalencia de este virus en la población adulta es muy alta, por lo cual se utiliza la estrategia de leucorreducción para disminuir el riesgo de transmisión, independiente del estado de CMV.^{19,20} Con la intención de disminuir este tipo de complicaciones se solicita al banco de sangre procesos especiales:^{2,19,20}

- **Glóbulos Rojos Leuco Reducidos:** Tiene el objetivo de reducir reacciones transfusionales como: Reacciones febriles no hemolíticas, Reacciones alérgicas, Riesgo de Infección asociada a transfusión por CMV, que tiene morbimortalidad elevada.
- **Glóbulos Rojos Irradiados:** Sólo se dispone de unidades irradiadas con coordinación adecuada con banco de sangre, es indispensable para transfusiones intrauterinas. Tiene por objeto inactivar los linfocitos presentes en transfusión, evitando su proliferación y reduciendo el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped.
- Se debería preferir sangre de menos de 7 días cuando se realiza transfusiones intrauterinas o Exanguineotransfusión, ya que se programa transfusión de más de 25 ml/kg, donde podría aparecer complicaciones por el almacenamiento: acumulación progresiva de potasio en el plasma durante el almacenamiento, disminución de niveles de 2-3 DPG, riesgos de aditivos; manitol, adenina, glucosa y fosfato, cambios en la forma y deformabilidad de glóbulos rojos que podrían alterar microcirculación.
- Para transfusiones de volumen pequeño 15 - 20 cc/kg, lentas en 2 - 3 h, utilizadas para corrección de anemia, sería seguro utilizar unidades almacenadas: ya que con este volumen la cantidad de potasio es mínima son 0.3meq/kg, después de 21 días la sangre almacenada está totalmente depletada de 2-3DPG, se recupera una vez transfundida, Las cantidades de aditivos son seguras debido a la transfusión con pequeños volúmenes y la velocidad de transfusión. La deformabilidad de glóbulos rojos cambia por los cambio metabólicos sin embargo no se ha demostrado diferencias clínicas relevantes.^{20,21}

V. Indicaciones de transfusión de glóbulos rojos:

En relación a la decisión de cuando indicar transfusión a un paciente debemos distinguir entre hematocrito bajo y paciente con anemia sintomática. Las prácticas de transfusión han cambiado en el tiempo de un promedio de 10 transfusiones a 3 - 4 por cada recién nacido prematuro de extremo bajo peso de nacimiento (RNEBPN). Influyen el desarrollo de Guías de transfusión en las distintas unidades, Criterios de transfusión: Restrictivos v/s Liberales.

En la actualidad, la evidencia científica reciente, sugiere que no es necesario un criterio liberal (comparado con un criterio restrictivo) puesto que esto no reduce la mortalidad y tampoco mejoraría el outcome neurológico a 24 meses de edad corregida.

En nuestra unidad seguiremos la recomendación de la Unidad de Neonatología del Boston Children´s Hospital, para indicar transfusión de glóbulos rojos, mientras se espera la publicación de un consenso mundial al respecto, en base a la evidencia científica de calidad.

Indicaciones de Transfusión de Glóbulos Rojos en neonatos de pretérmino en % HCTO

Edad en días	Con soporte Respiratorio	Sin soporte Respiratorio
1-7 días	$\leq 35\%$	$\leq 32\%$
8-14 días	$\leq 32\%$	$\leq 28\%$
> a 15 días	$\leq 28\%$	$\leq 25\%$

Volumen a transfundir y otras consideraciones:

Se debe considerar condición del paciente y Hcto de base:

1.- Según nivel de Hcto:

Hcto por sobre 30%, volumen a transfundir 15 ml /kg

Hcto bajo 30%, volumen a transfundir de 15 a 20 ml/kg

2.- Tiempo de transfusión: pasar el volumen calculado en 2-3 hrs. En caso del RN con displasia broncopulmonar, que es sensible al volumen, se sugiere 20 ml x kilo en 2 alícuotas, a pasar en 2-3 horas cada una. Terminando una alícuota, puede recibir la segunda dentro de las próximas 4 - 6 hrs.

3.- No está documentado que sea una ventaja la administración de furosemida post administración de un hemoderivado.

4.- Si el paciente se encuentra sintomático, dado por apneas severas y/o eventos hipoxémicos repetidos y su nivel de hematocrito se encuentra muy cerca del límite de transfusión según nuestra tabla, se considerará la transfusión de glóbulos rojos analizando cada caso en forma individual y con criterio.

5.- Se indicará aporte de hierro vía oral, luego de cumplir 14 días de vida. Dosis en rango 2-4 mg x kilo día.

Bibliografía:

- 1.- Axel Franz. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival. JAMA. 2020;324(6):560-570. doi:10.1001/jama.2020.10690
- 2.- Ronald Strauss. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and Treatment. Blood Reviews. 2010;24:221-225
- 3.- John A. Widness. Pathophysiology of Anemia during the neonatal period. Including Anemia of prematurity. Neoreviews. 2008;9:11:e520-e525.
- 4.- Rabe H, Diaz-Rosello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusión at preterms birth on maternal and infants outcomes. Cochrane Database Syst. Rev 2012. Issue 8
- 5.- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello JL. A systematic Review and meta-analysis of brief delay in Clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology. 2008; 93:138-144
- 6.- Oh W, Fanaroff A, Carlo WA, Donovan EF, McDonald SA, Poole WK. Effects of Delayed cord clamping in very low birth weight infants. Journal of Perinatology .2011;31:s68-s71.
- 7.- Sommers R, Stonestreet B, Oh W, Lupton A, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. Pediatrics 2012; 129: e667-e672.
- 8.- Hensch L, Indrikous A, Shattuck K. Transfusions in Extremely low birth weight premature Neonates: Current practice, trends, risk and early interventions to decrease the need for transfusions. Neoreviews . 2015;16:5:e287-e296.
- 9.- Carroll P, Widness J. Non pharmacological blood conservation techniques for preventing neonatal anemia. Effective and promising strategies for reducing transfusión. Seminars in Perinatology. 2012; 36:232 – 243.
- 10.- Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, et al. Changing patterns of red blood cell transfusions in very low birth weight infants. J. Pediatrics 1996;129: 680-687.
- 11.- Maier RF, Sonntag J, Walkamm, et al. Changing Practices of red blood cell transfusions in infants with birth weight less than 1000 gr. J.Pediatrics 2001;136:220-224.
- 12.- John Widness. Treatment and prevention of neonatal anemia. Neoreviews. 2008;9:11: e526- e533.
- 13.- Raghavendra R, Georgieff M. Iron Therapy for preterms Infants. Clin Perinatology. 2009 : 36(1) 27-42.
- 14.- Cheng C, Juul S. Iron balance in neonate. Neoreviews. 2011: 12(3): e148-e158.
- 15.- Mills RJ, Davies M. Enteral Iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Issue 3 CD 005095
- 16.- Long H, Jing-Mei Y et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. BMC Pediatrics. 2012;12:99.
- 17.- Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H et al. Randomized Trial of early v/s late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 gr: neurocognitive development at 5.3 years corrected age. Pediatrics. 2007; 120: 538-546.

18.- Aher SM, Ohlsson A, Early versus late eritropoietin for preventing red blood cell transfusión in preterm and /or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Issue 10 CD 004865.

19.- Aher SM, Ohlsson A. Late eritropoietin for preventing red blood cell transfusión in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Issue 9.

20.- Nunes dos Santos A M, Trindade CE. Red Blood Cell transfusions in the neonate. Neoreviews. 2011;12(1): e13- e19.

21.- Galel S, Fontaine M. Hazards of Neonatal Blood Transfusion. Neoreviews. 2006; 7(2): e69 –e75.