

Anemia del prematuro

Interna Medicina
Nataly Muñoz



Hoja de ruta



Definición de Anemia neonatal, anemia fisiológica del RN y Anemia del prematuro



Homeostasis del fierro



Fierro y cerebro



Indicación de transfusión



Diagnostico y monitorización del estado del hierro



Prevención y suplementación

Anemia Neonatal

La anemia neonatal, definida como una concentración de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct) de > 2 desviaciones estandar por debajo de la media para edad postnatal y sexo.

Anemia Neonatal

1. Hemorrágicas:

- Antes y durante el parto:

- Hemorragia placentaria (placenta previa, desprendimiento placentario...)
- Hemorragia del cordón umbilical (ruptura de vasos aberrantes, inserción velamentosa, hematoma de cordón).
- Hemorragia fetal: *transfusión feto-materna* (8% de los embarazos, crónica o aguda), *feto-placentaria* (cesárea con extracción del feto por encima del nivel de la placenta, tumoración placentaria, hematoma, nudos o prolapso oculto de cordón), *feto-fetal* (placenta monocorial con anastomosis arteriovenosas), *yatrógena*.

- Período neonatal:

- Enfermedad hemorrágica del recién nacido.
- Hemorragia intracraneal: en relación con prematuridad, segundo gemelo, parto de nalgas o parto rápido, hipoxia.
- Cefalohematoma masivo, hemorragia subgaleal o caput hemorrágico.
- Retroperitoneal: renal o suprarenal.
- Rotura hepática o esplénica.
- Gastrointestinal: ulcus, enterocolitis necrotizante, sonda nasogástrica (descartar deglución de sangre materna).
- Umbilical.
- Anemia yatrógena (extracciones múltiples, sobretodo en el prematuro).

2. Hemolíticas:

- Isoinmune (incompatibilidad grupo y Rh).
- Autoinmune materna.
- Infecciones.
- Constitucionales (esferocitosis hereditaria, enzimopenia, hemoglobinopatía)
- Tóxicos (inmune, fármacoinducida).
- Alteraciones mecánicas de hematíes (CID, hemangioma).
- Carencia de vitamina E.

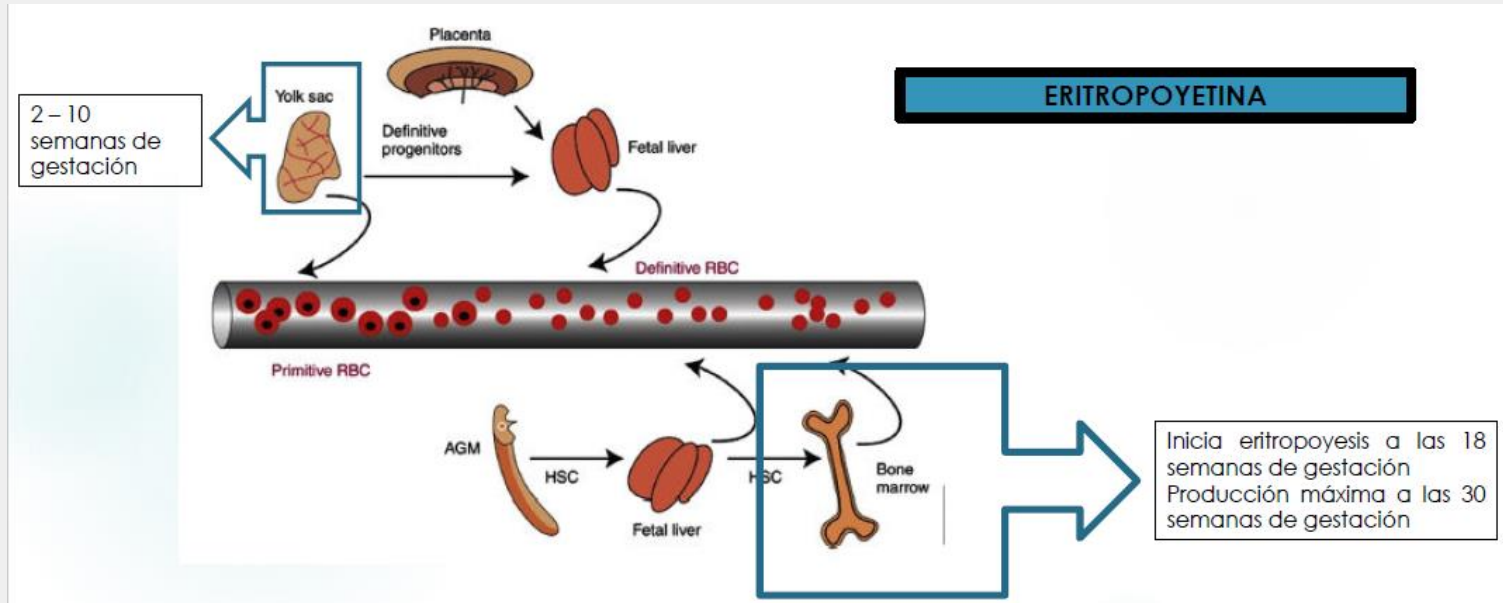
3. Hipoplásicas:

- **Anemia hipoplásica fisiológica:** en el RN a término (6^a-12^a semana de vida), en el RN prematuro (4^a-10^a semana de vida).
- **Anemia aplásica congénita:** Anemia de Blackfan-Diamond, Anemia de Fanconi, Diseritropoyética, Estren-Damesheck, Aplasia idiopática.
- **Anemia aplásica secundaria:** Leucemia congénita, infecciones (rubéola, parvovirus), Albers-Schonberg, Benjamin, anemia postransfusión (extrauterina o intrauterina por isoimmunización).

Anemia fisiológica del RN

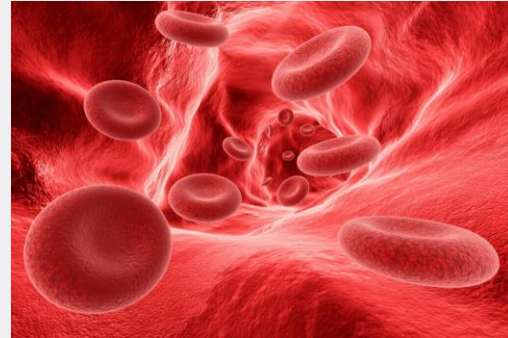
- Cuando los RN inician su primera respiración, hay considerablemente más oxígeno disponible para unión a Hb.
- la saturación de O₂ de la Hb (**SaO₂**) **aumenta de ~ 50% a ≥ 95%**.
- El cambio normal en el desarrollo desde síntesis **de HbF a HbA** → entregar una mayor fracción de oxígeno unido a Hb a los tejidos.
- El **aumento del contenido de oxígeno** en sangre y entrega de oxígeno a tejidos **disminuyen** (regulan a la baja) **la producción de EPO** de modo que se suprime la eritropoyesis.
- Entre **6 y 12 semanas de edad**, cuando la concentración de Hb está entre **9,5 y 11 g / dL**, disminuye la oferta de O₂ a los tejidos y se **estimula la eritropoyesis**.
- La Anemia fisiológica en RNT **sanos** es esencialmente benigna, ellos permanecen asintomáticos y no se necesita tratamiento.
- El Hematocrito nadir en RNT se produce entre 10 y 12 semanas de edad y rara vez cae a < 30% con concentraciones de Hb de 10 - 12 g / dl

Hematopoyesis en el feto y RN



Eritrocito neonatal

Más dismórfico
Vida media menor
RNT: 60-70 días
RNPT: 35-50 días
Menor hepcidina
Más lisis osmótica
Mayor VCM
Menor CHCM
Más estrés oxidativo



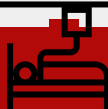
Anemia del prematuro

La anemia de la prematuridad es una exageración de la anemia fisiológica normal y se define como :

Anemia en recién nacido prematuro < 32 semanas de gestación; con recuento de reticulocitos inadecuadamente bajo para la gravedad de la anemia y Concentración de EPO circulante inapropiadamente baja para el grado de anemia.

Anemia del prematuro

- Es una de las morbilidades más frecuentes presentes en los RNPT.
- valores de hemoglobina entre las 10 y 12 sem de vida pudiendo llegar a 10 - 12 gr/dl de Hb.
- Es más frecuente en RNPT de muy bajo peso de nacimiento.
- En menores 32 s y/o menores 1500 grs alcanza 25 - 85 % de Prevalencia
 - Es más precoz y exagerada → Se presenta entre las 4 y 6 semanas de vida
- **Es más severa a menor EG y menor PN.**
 - Puede llegar a 7 - 8 grs /dl de Hb.
 - Los menores de 28 s y menores 1000 grs requieren Transfusión de GR incluso en la 1° semana de vida y más de 1 transfusión



Características AP

- Anemia normocítica- normocrómica
- Síntomas < 7-8 g /dl
- No hay correlación entre niveles de Hb y síntomas
- Bajos recuentos de reticulocitos y EPO

Síntomas:

Taquicardia, taquipnea, apneas, actividad disminuida, dificultad en la alimentación, ganancia insuficiente de peso.

AP ES MULTIFACTORIAL

- Bajas reservas de hierro al nacer.
- Rápido crecimiento de estos prematuros con expansión de su volumen extracelular grande entre las 4 y 6 semanas de vida que es lo conocido como **catch up**, que es un período con alta necesidad de eritropoyesis y por tanto riesgo de presentar anemia.
- Corta sobrevida del GR fetal.
- Baja producción y actividad de la eritropoyetina (Epo)
- Pérdidas por toma de exámenes



ANEMIA DE LA PREMATURIDAD

Enfoque multifactorial

SALA DE PARTOS

Retrasar pinzamiento de cordón

Extraer sangre placenta para ulteriores transfusiones

Evitar extracciones y agrupar analíticas

Protocolo transfusional restrictivo 15-20ml/Kg

Monitorización transcutánea

EPO+Fe

LABORATORIO

Micrométodos

Fracccionar sangre de 1 solo donante en 4/8 bolsas y utilizar hasta caducidad /40 días)

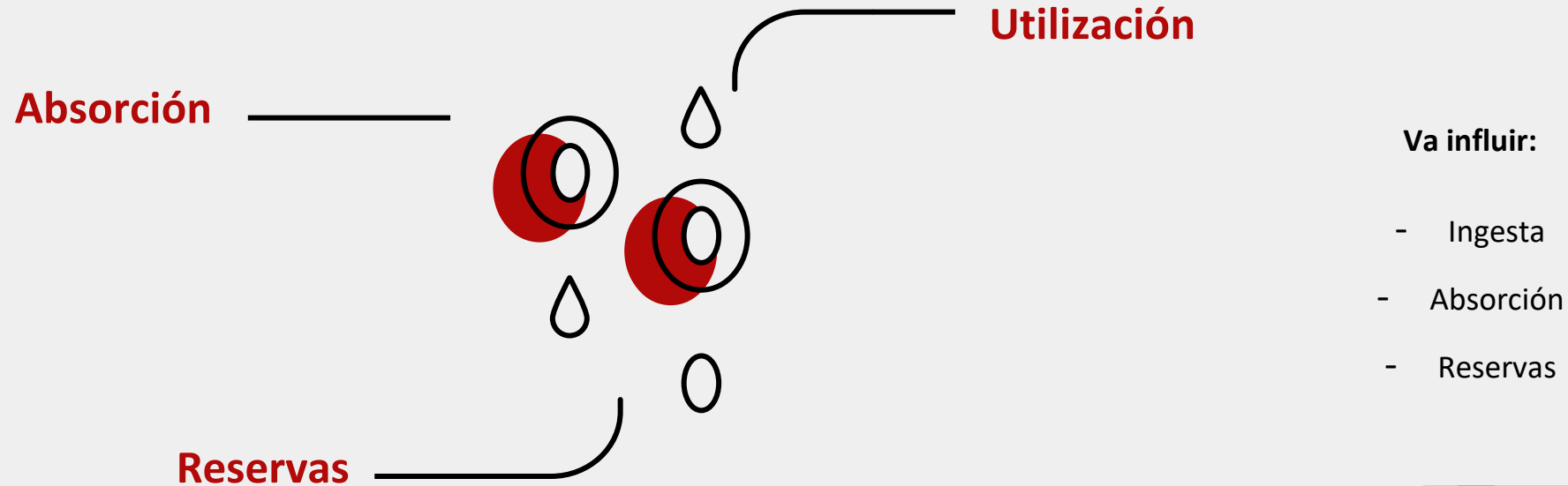
Ht <20% y reticulocitos <100000
Prematuro asintomático

Ht <30% si:
FIO₂ <35, CPAP ó IPPV-MAP <6cmH₂O
TC, apneas, pérdida peso

Ht <35% si:
FIO₂ >35, CPAP, IPPV, MAP >7 cmH₂O

¿1000g o 1001-1250+factores de riesgo.
EPO: 250UI/Kg/d (3 veces sem) sc
Fe: ferritina >100ng/ml
Duración hasta 34 sem edad postconcepcional.

Homeostasis del Hierro



Homeostasis del hierro

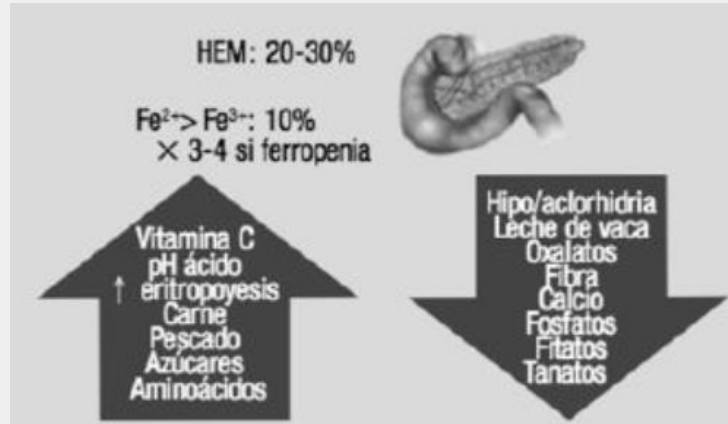
- El hierro es un nutriente esencial para el ser humano.
- En soluciones acuosas se encuentra en 2 estados de oxidación estables:
 - Ferroso (Fe^{2+}) y Férrico (Fe^{3+}).
- Estas 2 formas participan en múltiples procesos bioquímicos :
 - rutas bioenergéticas a nivel celular (mitocondrial), síntesis de ADN, aporte de O_2 cuando está unido a Hemoglobina.
- Se deben unir a proteínas por ser metal oxidante:
 - Transferrina (transporte) y Ferritina (proteína reserva).
- Otras Hemoproteínas: cofactor enzimático (oxidases, catalasas, peroxidases), transferencia electrones (citocromos), transporte de O_2 (hemoglobina).

Homeostasis del Hierro



Absorción y transporte

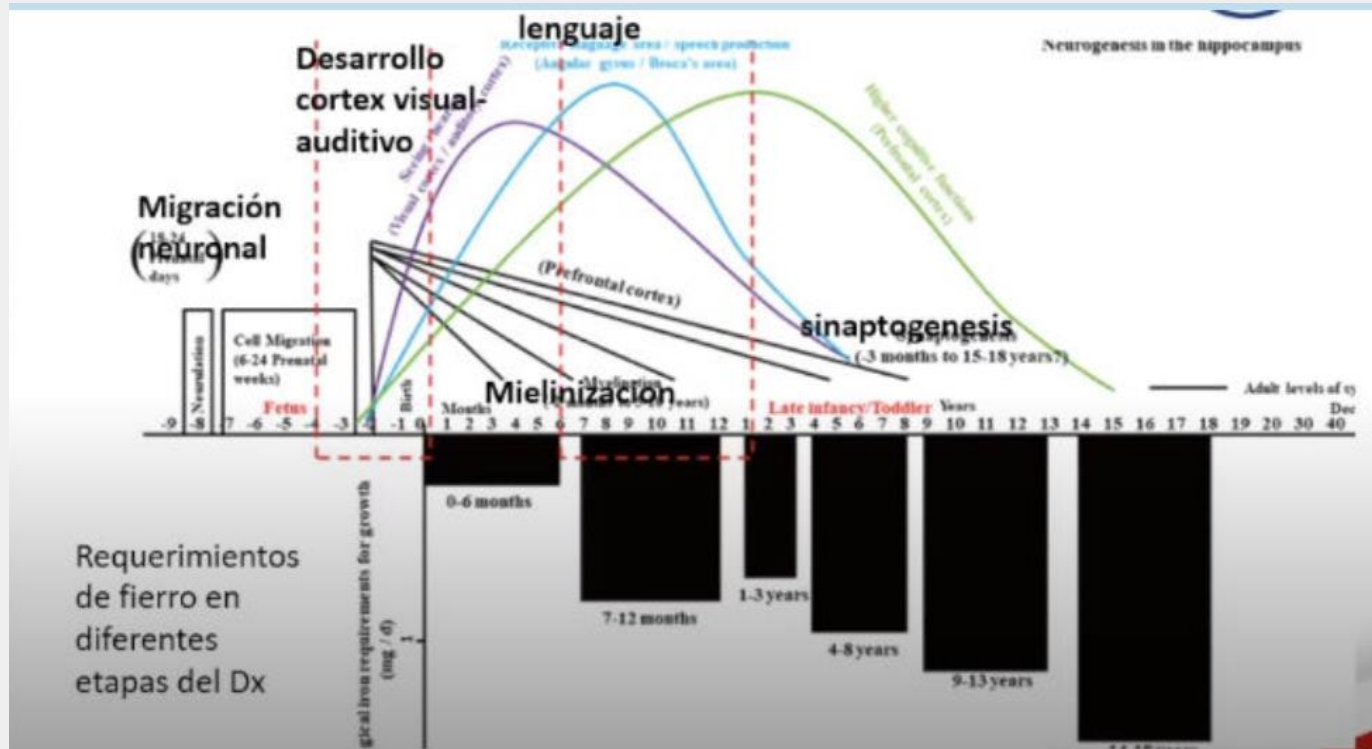
- Absorción se produce principalmente en duodeno.
- dietario puede estar en estado férrico (alimentos como verduras o medicamentos) o hierro hémico (carnes rojas).
- Las soluciones farmacológicas vienen como sal ferrosa.
- Ambos iones ferroso y férrico se presentan ante los enterocitos y son capaces de ser absorbidos .



Hierro y cerebro

- Déficit de hierro en prematuros afecta a la mayoría de los órganos:
 - pobre crecimiento pondoestatural , inestabilidad térmica, disfunción tiroidea, disminución respuesta inmune celular, alteración síntesis de colágeno y de ADN.
- **Efectos en el neurodesarrollo y su impacto en el desarrollo cerebral.**
- Anemia Prematuro asociada a alteraciones en desarrollo motor , cognitivo, social y conductual a corto y largo plazo.
- El Hierro forma parte del metabolismo cerebral :
 - **Impacto cerebral:** Fe cofactor enzimático que participa en síntesis de neurotransmisores, mielinización, sinaptogénesis, expresión génica (epigenética) y producción energética cerebral.
 - Tanto la duración y el momento en que ocurre el déficit son cruciales, incluso en caso de ausencia de anemia (influye solo el déficit de Hierro).

Hierro y desarrollo cerebral



Factores de riesgo

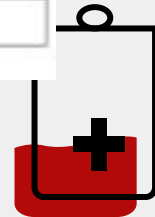


Diagnóstico y monitorización del estado del hierro

Tabla I. Valores normales de Hemoglobina en la etapa neonatal

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

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



Valores promedio normales de hemoglobina (gr/dl) en los primeros meses de vida de acuerdo a peso de nacimiento.

Diferentes
Tablas con
valores
Normales de
Hb

Los niveles de
Hb son los más
utilizados para
monitorización

Utilizamos
Anemia y
Anemia por
deficit de hierro
Como iguales

<i>Edad</i>	<i>< 1.000 gr</i>	<i>1.001-1.500 gr</i>	<i>1.501-2.000 gr</i>	<i>> 2.000 gr</i>
<i>2 semanas</i>	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
<i>1 mes</i>	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
<i>2 meses</i>	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
<i>3 meses</i>	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior normal (media - 2DS)

Medición del estado de hierro en Prematuro

Hematológicos: Hb, Hto; Volumen corpuscular medio (VCM) , Recuento de reticulocitos, Hb reticulocitaria

No hematológicos: Ferritina Plasmática, saturación de transferrina (VN en percentiles P5-P95)

Los valores pueden diferir de cómo se tome la muestra, capilar, venosos, arterial, de edad gestacional y de período post natal.

- Ferritina: es un indicador de reservas de Hierro pero también es una proteína de fase aguda que se eleva en caso de inflamación.
- La AAP recomienda medir Hb, Ferritina y PCR (para descartar proceso inflamatorio concomitante).
- Valores de Ferritina < 35 microg/dl indican BAJAS reservas, valor > 300 Sobrecarga

Indicadores del balance de hierro en RNBP a diferentes edades (< 2000 gr)

- Indicadores de balance de hierro en RNBP a diferentes edades. (<2000gr).

	RECIEN NACIDO	2 MESES	4 MESES	6-24 MESES
Déficit Fe Ferritina (µg/l)	< 35	< 40	< 20	< 10-12
Anemia Hb (g/dl)	< 13.5	< 9.0	< 10.5	< 10.5
Sobrecarga Ferritina	> 300	> 300	> 250	> 200

Evaluación

❖ Factores de riesgo

- Factores maternos: anemia gestacional (con parto prematuro y BPN), gemelares, RCIU, insuficiencia placentarias, Hipertensión en embarazo, Diabetes Gestacional.
- Prematurez : a mayor prematurez mayor riesgo de anemia.
- PEG
- Sexo masculino
- LM sin fortificar
- Transfusiones de GR (para exceso)

Prevención de AP

Prevención de Prematuridad y BPN



Uso de EPO
Puede aumentar el riesgo de ROP



Ligadura tardía del cordón



Minimizar la toma de exámenes



Fortificación LM y uso de formulas enriquecidas con hierro



Suplementación

¿Desde cuándo?
¿Por cuánto
tiempo?



¿Cuánto?



Suplementación de hierro

- **Diferentes estudios :**
 - "precoz" desde los 100 ml / kg de aporte enteral hasta 2 semanas de vida
 - Tardío a los 2 meses o cuando duplique PN o pre alta.
 - Muestran que NO hay diferencias en Hto, pero grupo precoz tiene mejor índice reticulocitario, mejora depósitos de hierro, menor N° de transfusiones.
- **AAP no recomienda uso antes de los 14 días por riesgo de hemólisis por inmadurez sistema antioxidante del prematuro.**
 - Uso precoz, hasta el año de vida.
 - Dosis: 2 mg/k/d (profiláctica) y 3 - 6 mg/k/d en caso de Anemia .
 - Ojo : Dosis total. Descontar Fe de fórmulas nutricionales .
- **ESPGHAN recomienda**
 - Iniciar a las 2 sem de vida, menor número de Tx, menos déficit fe a los 2-6m de vida.
 - Por lo menos hasta los 6 m de vida. Dosis de 2 - 3mg/k/dia.
- **Sólo 1 trabajo reporta uso precoz mejora desarrollo motor y cognitivo a los 5 años.**

Suplementación de hierro

- Suplementación preferentemente vía enteral u oral
- A través de fortificantes de LM, Fórmulas de prematuros fortificadas y suplementos farmacológicos (sulfato ferrosos o fumarato ferroso).
- Absorción Fe enteral es variable entre 10 - 50%, mejora al darlo junto con LM o Vit C.
- LM aporta 0.2 - 0.4mg/l, con absorción cercana a 50% (biodisponibilidad) .
- Depende del pH intestinal, atención con el uso de inhibidores de la bomba de protones, inmadurez de enterocitos.
- Fórmulas de prematuros aportan entre 1.8 - 2.2 mg/kg/día, con aporte de 150 cc/k/día.
- **En casos de Anemia : dosis 3 - 6 mg/k/día sin superar los 15 mg al día (más ==> supera la saturación de transferrina e implica hemólisis)**
- En general buena tolerancia enteral , incluso a altas dosis

Formulaciones disponibles en Chile

Producto	Laboratorio	Sal de hierro	Gotas orales (1)	Jarabe (1)	Comprimidos (1)
Fer-in-sol	Mead Johnson	Sulfato	1 ml = 20 gotas 25 mg		
Ferrigot	Pasteur	Sulfato	1 ml = 25 gotas 25 mg	5 ml 40 mg	
Fisiofer	Labomed	Proteinsuccinato	Monodosis 15 ml 40 mg	15 ml 40 mg	
Iberol	Abbot	Sulfato	1 ml 25 mg		
Legofer	ITF FarmaChile	Proteinsuccinato	Monodosis 15 ml 40 mg	15 ml 40 mg	
Maltofer	Andromaco	Complejo Hierro III Polimaltosa	1 ml = 20 gotas 50 mg	5 ml 50 mg	100 mg
Sulfato ferroso	Bestpharma	Sulfato			40 mg
Sulfato ferroso	Chile	Sulfato			40 mg
OTROS					

Algunas Formulaciones disponibles: información en base a aporte de hierro elemental



1 gota: 1mg Fe



1 gota: 2,5mg Fe



1 gota: 2,5mg Fe



1 gota: 2,5mg Fe



1 gota: 1,5mg Fe



1gota: 1mg Fe



- 1 ml (25 gotas)=
 - 125 mg de sulfato ferroso heptahidratado.
 - 25 mg de hierro elemental
- Ejemplo: Maria pesa 10 Kg, calcule tratamiento de anemia.
 - Dosis: 3 mg/kg/día hierro elemental = 30 mg
 - 1ml= 25 gotas = 25 mg hierro elemental
 - 1 gota = 1 mg hierro elemental
 - Respuesta = 30 gotas

Seguimiento

- Antecedentes perinatales.
- Transfusiones.
- Hto, Reticulocitos , Ferritina pre-alta.
- Suplementación 2 - 4 mg/kg/día hasta los 12m de EGC, oral, una vez al día.
- Si ferritina > 300µg/dl suspender fierro y recontrolar en 1 - 2 meses.
- Control ambulatorio hematológico entre los 3 y 6 m de EGC.
- Si Ferritina < 50 µg/dl aumentar dosis de hierro 4 - 6mg/k/día

Indicación de transfusiones

HEMATOCRITO < 23% y/o Hb<7.5 y con:

- Mayor de 15 días de vida
- Paciente estable
- Sin requerimientos de oxígeno
- Reticulocitos <3%. (Formula corregida. rev. chilena pediatria, vol. 72,nº5,2001)

HEMATOCRITO < 30% y Hb< 10: y con:

- RN menos de 15 días de vida.
- Requerimientos extra de oxígeno hasta 30%.
- VNI con PEEP < 6 cm agua
- Taquicardia (FC>180 x minuto por 24 horas) o taquipnea (FR> 80 x min por 24 horas)
- Apnea o bradicardia (>6 episodios en 12 horas. o 2 episodios en 24 horas. que requieran maniobras ventilación, recibiendo dosis terapéuticas de metilxantinas o cafeína)
- Con bajo incremento de peso (< 10 gr/kg/día por 4 días recibiendo > 100kcal/kg/día)
- Pre operatorio

Indicación de transfusiones

HEMATOCRITO < 35% Y Hb < 11 : y con:

- Requerimientos > 35% de oxígeno suplementario
- VNI con PEEP >6 cm agua
- Ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica

HEMATOCRITO < 45% Y CON: Hb < 15

- HTP, ECMO
- Cardiopatía congénita cianótica

Dosis generales sugeridas e incrementos esperados

Componente	Dosis	Incremento esperado	Velocidad infusión
Glóbulos rojos	10-20 ml/kg	Hb aumenta 2-3 gr/dl	2 h-4 h
Plasma fresco congelado	10-15 ml/kg	15-20% cada factor	10 min-4 h
Plaquetas	5-10 ml/kg	50.000/uL	15 min-2 h
Crioprecipitado	1U/ 10kg	60-100 mg/dl en fibrinógeno	10-20 min

EPO

- No hay evidencia de que las EPO están indicadas para el tratamiento de anemia en el recién nacido prematuro.
- Varios estudios concluyen que guías estrictas de transfusión de GR pueden tener el mismo efecto en la disminución del número de transfusiones que la administración de eritropoyetina en los prematuros.

¿Acido fólico ?

- No hay evidencia que bajos niveles de AF contribuyan con AP
- La Anemia del prematuro(AP) es por definición una anemia por déficit de hierro, normocítica e hipocrómica, a diferencia de las anemia por falta de Acido fólico que son megaloblásticas asociada a una alteración de la síntesis de ADN de los eritrocitos.



Conclusiones

- La Anemia del prematuro es multifactorial, más precoz y acentuada a < EG y < PN.
- El hierro es un micronutriente esencial para el neurodesarrollo.
- Importancia de evaluar el estado de hierro del prematuro.
- Suplementación de hierro es necesaria, debe ser individualizada a cada prematuro de acuerdo a sus antecedentes, crecimiento y alimentación.



Bibliografía

- Seminario1. Noviembre del 2020. anemia en el prematuro.
http://prematuro.cl/se/Seminario_1/seminario_1.html
- Anemia neonatal. G.Arca, X. Carbonell-Estrany Servicio de Neonatología. Hospital Clínic
<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>



Gracias

