

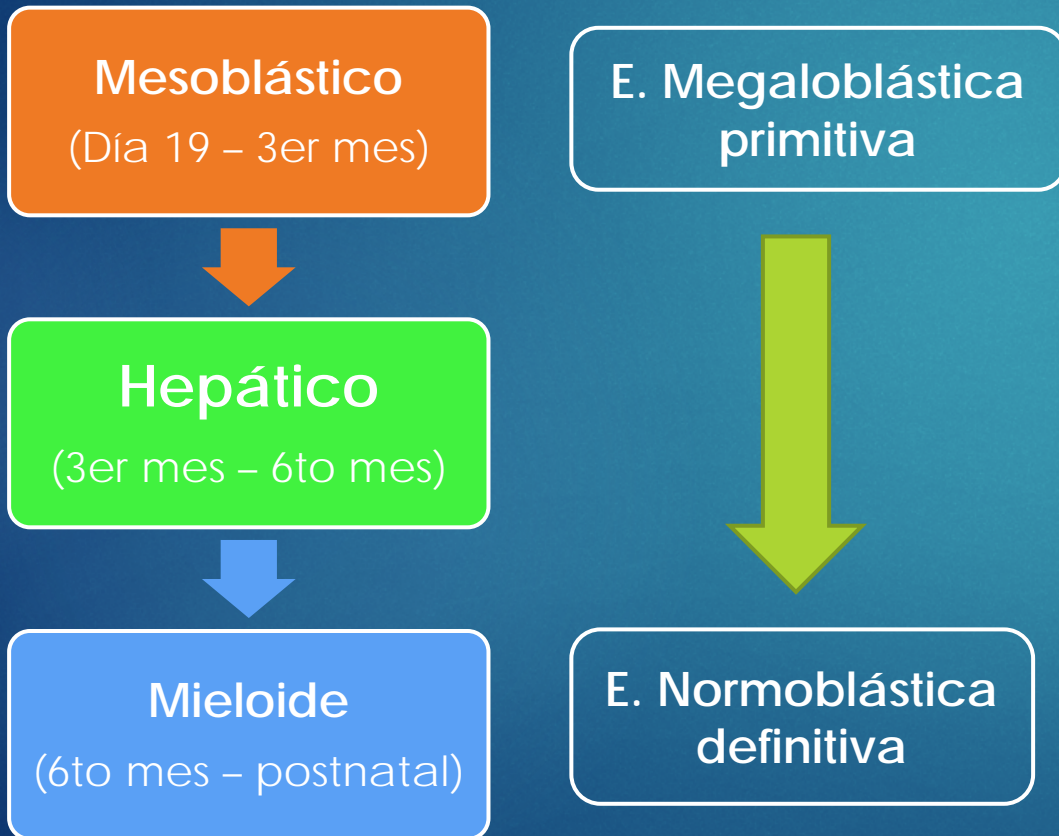
POLIGLOBULIA Y ANEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

DRA. LORENA ÁLVAREZ ROA

OCTUBRE 2021

ERITROPOYESIS FETAL

► 3 periodos:



VALORES ERITROCITARIOS PROMEDIO EN EL FETO

EG (sem)	Hb (g/dl)	Hto (%)	Hematíes (x 10 ¹² /L)	VCM (fL)	Reticul. (%)
10	6-9	20-30	0,5-1,5	250	80
12	8-10	33	1,5	180	40
20	11	37	2,5	135	20
24	14	40	3,5	125	10
28	14,5	45	4,0	120	10
34	15	47	4,4	119	5-10
>38<42	16,4	52	4,82	110	6,7

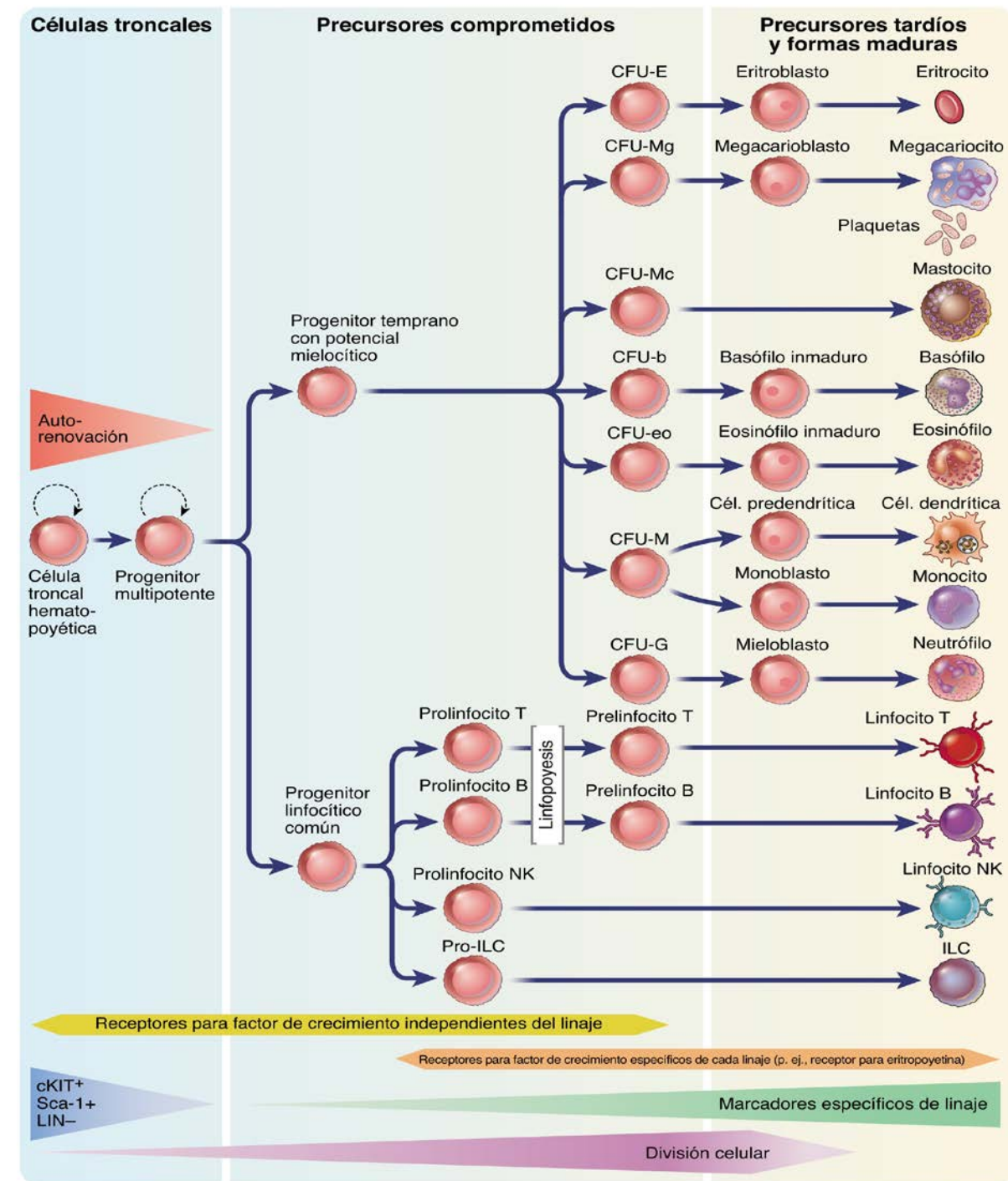
ERITROPOYESIS FETAL

► Depende de:

1. Características de los precursores eritroides: BFU-E y CFU-E
2. Factores de crecimiento reguladores de la hemopoyesis.

IL-3	+	Familia de genes TGF-beta
GM-CSF		Lactoferrina
Eritropoyetina		Interferones alfa y gamma
IGF-1		TNF

3. Microambiente → estroma: soporte. BFU-E y CFU-E se unen a fibronectina de la matriz.



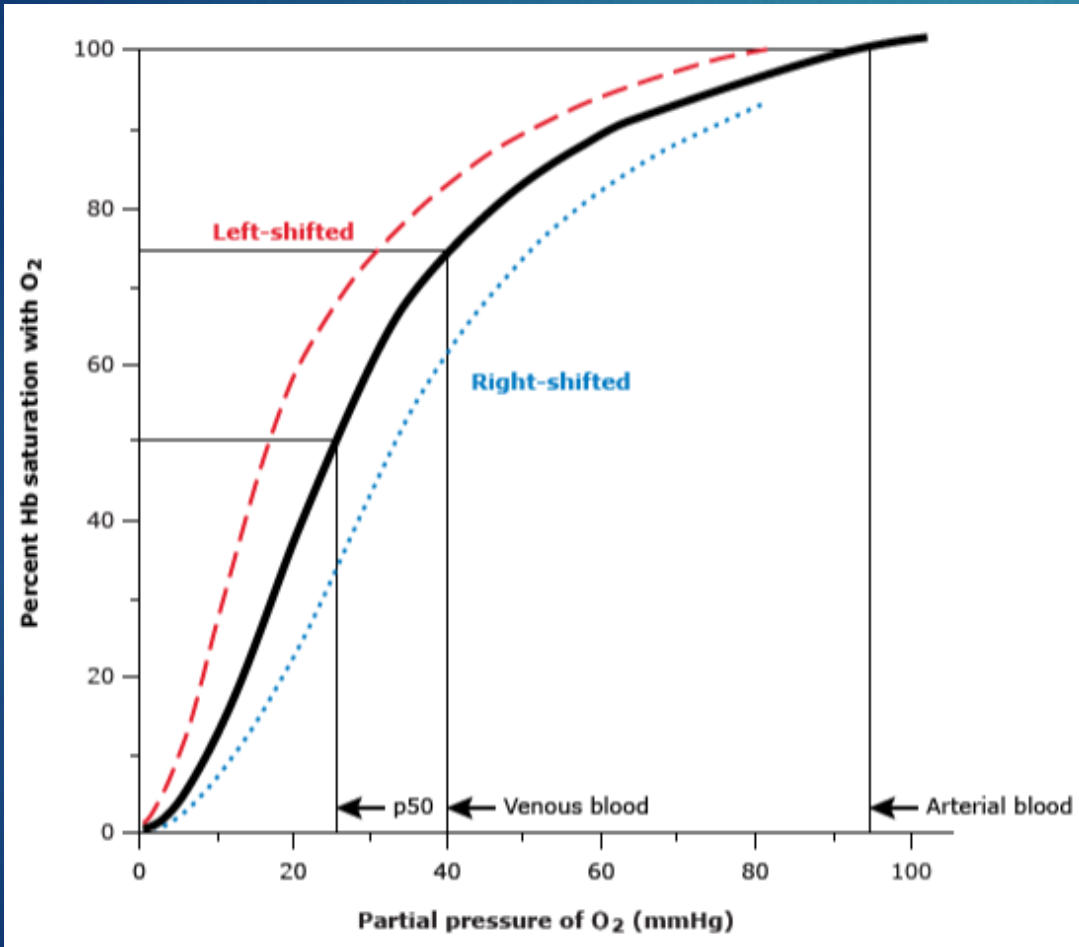
ERITROPOYESIS FETAL

Eritropoyetina:

- ▶ Desde la semana 11° hay producción de EPO, que aumenta progresivamente.*
- ▶ Fetal → cels Kuppfer y hepatocitos en hígado
→ macrófagos en M.O. (pequeño porcentaje)
- ▶ 3er T → cels. Intersticiales y tubulares del cortex renal.
- ▶ Principal regulador → **hipoxia** → sensor de hipoxia → 1 a 3 h inicio producción Epo. **
 - ▶ Otros: ↓ presión parcial de oxígeno arterial
H. crecimiento, IGF-1
- ▶ 1er mes de vida → niveles de EPO disminuyen → ↓ Hb y Reticulocitos
→ más acentuado en el RNPT.

ERITROPOYESIS FETAL

Síntesis de hemoglobina:



Sem 4 a 14: Hb Gower I ($\zeta_2 \epsilon_2$), Hb Portland ($\zeta_2 \gamma_2$), Hb Gower II ($\alpha_2 \epsilon_2$).

- Origen en saco vitelino
- Permite transporte O₂ desde LA, antes de la circulación placentaria.
- Mayor unión a O₂ (ambiente hipóxico)

Sem 8 a 30: 90% es HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) a las 28 s → Dism. desde 32 s → RNT 40 sem: 50-85% -60% promedio → Adulto < 1%

- Mayor afinidad po O₂, Hb alcanza niveles de saturación elevados con baja pO₂.

Sem 32 a 40:

- Aumenta proporción HbA ($\alpha_2 \beta_2$), HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) < 1%
- RNT 40 sem nace con 40% HbA y 60% HbF.
- HbA menor afinidad a O₂, mayor entrega a tejidos.

POLIGLOBULIA EN EL RECIEN NACIDO

CONTENIDOS

- ▶ Epidemiología
- ▶ Definiciones
- ▶ Viscosidad y flujo sanguíneo
- ▶ Fisiopatología
- ▶ Alteraciones Hemodinámicas
- ▶ Trastornos Metabólicos
- ▶ Manifestaciones clínicas
- ▶ Diagnóstico
- ▶ Tratamiento
- ▶ Conclusiones

EPIDEMIOLOGÍA

- ▶ Incidencia en RN sanos:
 - ▶ 1 al 2 % a nivel del mar.
 - ▶ Hasta 5% en nacidos a 430 msnm
 - ▶ Perú: hasta 9,05% en zona > 3000 msnm
- ▶ RN prematuros rara vez desarrollan poliglobulia
- ▶ Mayor incidencia en grupos de riesgo:
 - ▶ RN post término y PEG hasta 15%
 - ▶ Hijos de madre diabética y GEG
 - ▶ Gemelos monocoriales
 - ▶ RN con anomalías cromosómicas
 - ▶ Clampeo tardío del cordón

Table 2. Comparison of cut-off points of hematologic and ABG parameters comparing high altitude and low altitude settings

Cut-off points*	Group		P-value (<0.05)
	High altitude (n = %)	Low altitude (n = %)	
Hct			
≤54%	45 (44.12)	91 (89.22)	0.000
>54%	57 (55.88)	11 (10.78)	
Hemoglobin			
≤17.5 g/dl	44 (43.14)	67 (65.69)	0.001
>17.5 g/dl	58 (56.86)	35 (34.31)	

J Dev Orig Health Dis. 2021 Sep 21;1-6

Tabla 3 Policitemia por zona de residencia.

Zona de residencia	C/PC n=60	S/PC N=410
>2000 msnm	53 (88.3%)	385 (93.9%)
<2000 msnm	7 (11.7%)	25 (6.15)

Revista Ecuatoriana de Pediatría. 2021: Artículo 1 páginas 1-7

NeoReviews Vol.12 No.1 January 2011

Liu, J. L., Ma, S. Q., & Wuren, T. N. (2017). Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica], 69(2), 235–239

DEFINICIONES

- ▶ Valores elevados de hematocrito representan un proceso de adaptación fetal normal a la hipoxia intrauterina.

Poliglobulia:

- ▶ Hematocrito venoso mayor de 65% o hemoglobina venosa mayor de 22 g/dl.

Hiperviscosidad:

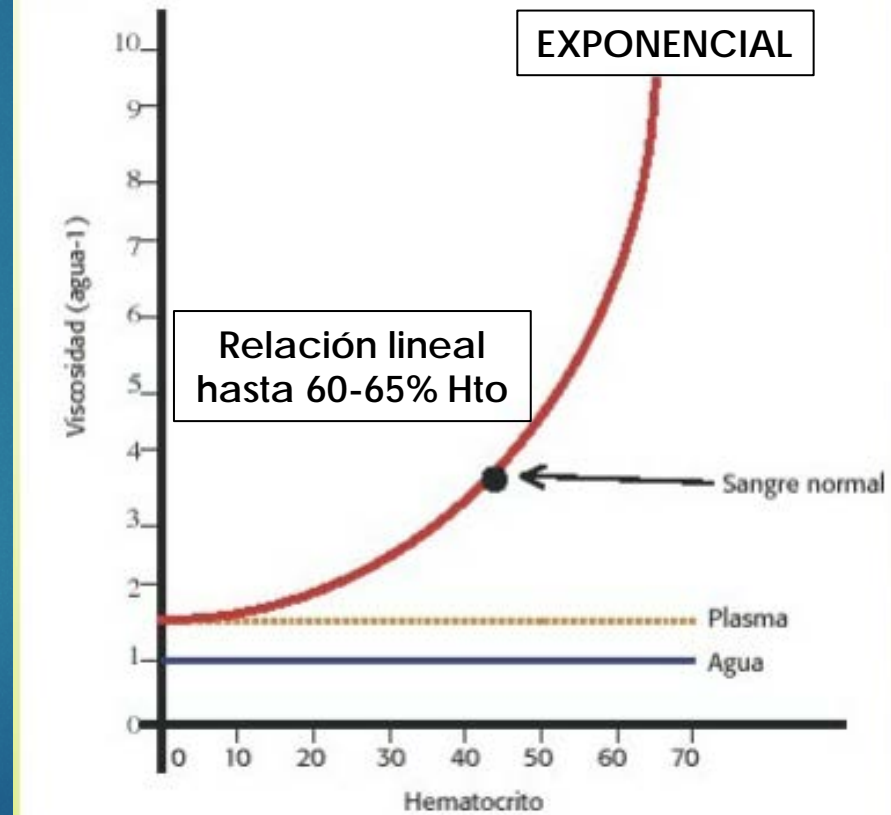
- ▶ Valores de viscosidad sanguínea > 2DE sobre la media según semanas de gestación.

→ Aumento de la fricción interna de la sangre.

→ Riesgo de hipoperfusión en la microvasculatura y disfunción multiorgánica.

- ▶ En el RN depende del **hematocrito**, la deformidad de los eritrocitos y la viscosidad plasmática.

Figura 11. Relación entre viscosidad sanguínea y hematocrito.



VISCOSIDAD Y FLUJO SANGUÍNEO

VISCOSIDAD

- ▶ Medición de viscosidad poco accesible en la práctica clínica.
- ▶ En RN el factor principal de hiperviscosidad es el hematocrito.
- ▶ Acidosis e hipotermia también aumentan viscosidad, disminuyendo la deformabilidad de GR.

**UN AUMENTO DE LA VISCOSIDAD
REDUCIRÁ EL FLUJO SANGUÍNEO SOLO SI
EL RADIO DEL VASO PERMANECE
CONSTANTE**

Flujo sanguíneo:

$$R = 8 hL / \pi r (4)$$

R = resistencia al flujo sanguíneo

h = viscosidad

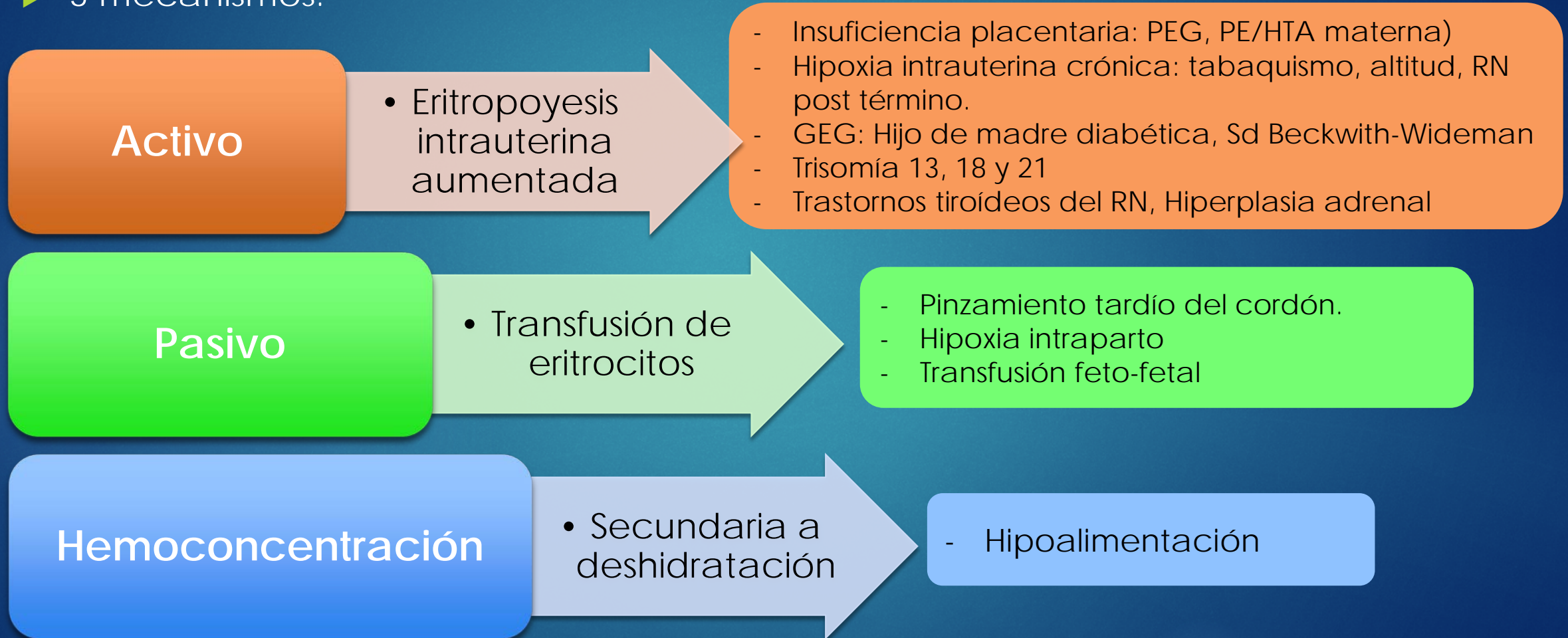
L = longitud del vaso

r = radio del vaso.

- ▶ Factores que afectan el flujo sanguíneo:
 - diámetro de los vasos sanguíneos
 - características del endotelio
 - PA y presión capilar.

FISIOPATOLOGÍA

► 3 mecanismos:



ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

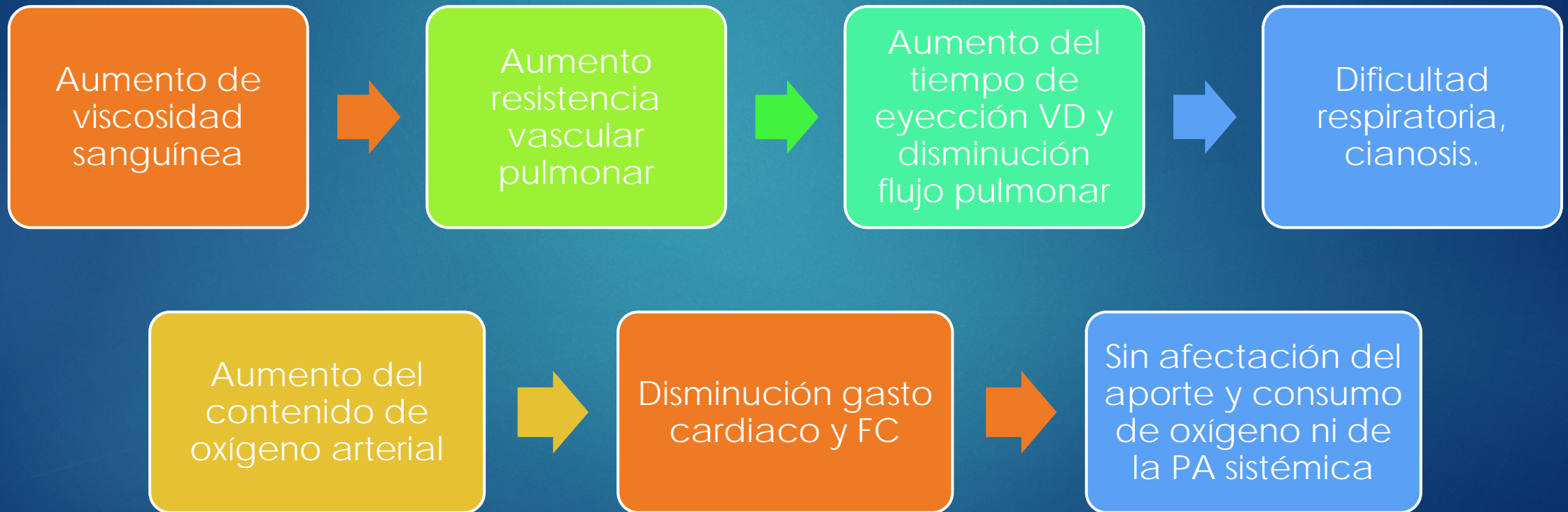
➤ A nivel cerebral:



* No existen resultados concluyentes respecto de los efectos en el neurodesarrollo a los 2 y 7 años de edad, en niños con policitemia e hiperviscosidad, tanto sintomáticos como asintomáticos, tratados con exanguinotransfusión parcial o no tratados.

ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

► A nivel cardiopulmonar:



ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

▶ **A nivel gastrointestinal:**

- ▶ Aporte de O₂ conservado, pero extracción y consumo disminuidos.
- ▶ Elevación de ácidos biliares en sangre
- ▶ Disminución actividad de lipasa intestinal.
- ▶ Mayor incidencia de ECN en pacientes policitémicos tratados con exanguíneotransfusión parcial v/s los no tratados.

▶ **A nivel renal:**

- ▶ Con volumen sanguíneo normal: disminución TFG, oliguria, disminución excreción de K y Na.
- ▶ Se han descrito casos de trombosis vena renal.

TRASTORNOS METABÓLICOS

▶ Hipoglicemia hasta en un 40%

- ▶ Aumento del consumo de glucosa debido a la gran masa celular, menor capacidad plasmática de transportar glucosa (debido al menor volumen de plasma), descenso en la neoglucogénesis.

▶ Hipocalcemia:

- ▶ Se han encontrado concentraciones elevadas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que explicaría la presencia de hipocalcemia en hasta un 11% de neonatos poliglobúlicos.

▶ Hiperbilirrubinemia:

- ▶ Aumento de la hemocatéresis asociada a mayor cantidad de eritrocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hipoglicemia 12 a 40%
- Vómitos, rechazo alim. 17%
- Apnea/cianosis <10%

► La mayoría asintomáticos (74-90%)



Plétora, cianosis, bradicardia, crépitos, dificultad respiratoria, icc, hipertensión pulmonar.



Rechazo alimentario, vómitos, enterocolitis necrotizante



Oliguria, proteinuria, hematuria, trombosis venosa renal, priapismo



Letargia, irritabilidad, succión débil, hipotonía, apnea, temblores, convulsiones



Hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia

DIAGNÓSTICO

RN pletórico, sintomático o con factores de riesgo

Medir hematocrito **venoso** a las 2 -4 hrs de vida

Si Hto > a 65%, repetir a las 12 -24 hrs

2 Htos > 65% < 70%, tratar
sólo sintomáticos
(2° a hiperviscosidad y/o
con hipoglicemia)

2 Htos > 70%, tratar
sintomáticos y
asintomáticos.



Viscosímetro de tubo capilar:

Mide la viscosidad sanguínea evaluando el tiempo que demora una cantidad determinada de sangre o plasma en recorrer un segmento de tubo, a temperatura y presión constante.

TRATAMIENTO

1.- Descartar pérdida de volumen

- Hidratación via enteral o ev.
- Control hematocrito posterior.

2.- Determinar presencia o ausencia de manifestaciones clínicas

- Asintomáticos: apego y observar, buscar hipoglicemia e hipoCa.

3.- Observar hematocrito venoso.

- **ERITROFÉRESIS**

- ▶ Objetivo: Hemodilución → Hto a 55%
- ▶ ¿Cómo?: Recambio parcial isovolumétrico de sangre por suero fisiológico.
- ▶
$$\text{Volumen de extracción (ml)} = \frac{\text{Volumen de sangre} \times (\text{Hto observado}) - (\text{Hto deseado})}{(\text{Hto observado})}$$
- ▶ Doble vía venosa periférica, vía umbilical excepcional.
- ▶ Ayuno, realimentar (LME) 12-24 hrs post Ef en RN con factores de riesgo (sintomáticos, asfixia, sepsis, PEG <p3)
- ▶ Controlar hematocrito 12 hrs post eritroféresis.

<2000 g = 100 ml/kg
2000-2500 g = 95 ml/kg
2500-3500 g = 85ml/kg
>3500 g = 80ml/kg

Conclusiones

▶ Eritroféresis (Ef) sigue siendo controversial:

- ▶ Mejora flujo sanguíneo cerebral, parámetros hemodinámicos y contractilidad miocárdica por disminución de la postcarga.
- ▶ No ha demostrado beneficio clínicamente significativo a corto plazo en pacientes asintomáticos o con síntomas leves.
- ▶ Puede llevar a un riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante.
- ▶ No hay evidencia de beneficio clínico significativo a largo plazo de la Ef en el neurodesarrollo.

Tapia I. José. (2018) Neonatología. Editorial Mediterráneo. Cuarta Edición, p 521-524

Fogarty M, et al. Delayed Versus Early Umbilical Cord Clamping for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2017), doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.231.

Ozek, E., Soll, R., & Schimmel, M. S. (2010). Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. The Cochrane database of systematic reviews

Conclusiones

- ▶ **Clampeo tardío:**

- ▶ Aumentaría incidencia de poliglobulia e ictericia. (estudio en RNPT <37sem)
- ▶ Aumenta niveles de ferritina en el 45% y disminuye el déficit de hierro a los 4 meses, no aumentaría policitemia nn, síntomas respiratorios ni mayor necesidad de fototerapia. (se incluyeron solo RNT hijos de madres sanas, sin FR)

ANEMIA EN EL RECIEN NACIDO

CONTENIDOS

- ▶ Introducción
- ▶ Definiciones
- ▶ Fisiología
- ▶ Anemia en el prematuro
- ▶ Etiopatogenia
- ▶ Anemia por pérdida sanguínea
- ▶ Anemia hemolítica
- ▶ Anemia por disminución en la producción de glóbulos rojos
- ▶ Diagnóstico
- ▶ Tratamiento
- ▶ Conclusiones

INTRODUCCION

- ▶ Las causas mas comunes de anemia en el recién nacido son la anemia fisiológica y la anemia del prematuro
- ▶ Aproximadamente el 90% de los RNPT <1000 g PN recibirán al menos una transfusión de GR.
 - ▶ Mayor parte del hierro es transportado de la madre al feto durante el 3er trimestre de embarazo
- ▶ Es una patología común en UCI neonatales
 - ▶ La flebotomía contribuye al desarrollo temprano de anemia, proporcionalmente al menor peso de nacimiento y a la gravedad del paciente.
- ▶ En prematuros, el cerebro triplica su peso entre las 24 y 44 semanas postconcepcionales, por lo que la prevención y un manejo oportuno de la anemia resultan esenciales en el neurodesarrollo.

DEFINICIONES

- ▶ **Anemia:**

Nivel de hemoglobina o hematocrito por debajo de -2 DE respecto de la media de su mismo grupo de edad.

- ▶ Para RNT, se aceptan valores de corte < 13 g/dl de hemoglobina que corresponde a $< 39\%$ hematocrito, medidos en sangre de cordón.

FISIOLOGÍA

Anemia fisiológica: ↓ progresivo de GR desde la 3era sem.

→ RNT: 8-12 sem → 9,5-11 g/dl

→ RNPT: 6-8 sem → 7-10 g/dl



- ↓
- 1.- Disminución niveles de EPO.
 - 2.- Disminución vida media GR.
 - 80-100 días en RNT
 - 60-80 días en RNPT
 - 3.- Menor disponibilidad de precursores eritropoyéticos
 - 4.- Mayor velocidad de crecimiento.

- ↓
- 1.- Disminución progresiva [Hb]
 - 2.- Disminución niveles reticulocitos
 - 3.- Dism. Actividad eritroide medular.

ANEMIA Y PREMATUREZ

► Factores que contribuyen a la anemia del prematuro:

- 1.- Pérdida de sangre debido a la flebotomía para exámenes.
- 2.- Inadecuada síntesis de EPO en respuesta a la hipoxia
 - Relativa insensibilidad de sensores hepático de oxígeno a la hipoxia
- 3.- Déficit de folato, vitamina B12, vitamina E.
- 4.- **Bajos depósitos de hierro**
- 5.- Menor vida media de eritrocitos
- 6.- Mayor velocidad de crecimiento v/s RNT



Respuesta
eritropoyética
subóptima

ETIOPATOGENIA

Pérdida sanguínea

Causas obstétricas

Hemorragias ocultas:

- Feto-materna
- Feto-placentaria
- Feto-fetal

Periodo neonatal

Iatrogenia

Destrucción de glóbulos rojos aumentada

Hemolisis inmune

Hemolisis adquiridas

Enfermedades hereditarias de los glóbulos rojos

Producción de glóbulos rojos disminuida

Anemia hipoplásica fisiológica

Anemia aplásica congénita

Anemia aplásica secundaria

ANEMIA POR PÉRDIDA SANGUÍNEA

Antes y durante el parto

Causas obstétricas:

- **H. placentaria:** PP, DPNI
- **H. cordón umb:** v. aberrantes, inserción velamentosa, hematoma de cordón.

Hemorragias ocultas:

- **F – F:** gemelos monocoriales.
- **F - P:** corioangioma/carcinoma con hematoma plac, circ cordón o prolapso oculto, RN sobre nivel placenta.
- **F – M:** 8% sangramiento ag o crónico, x malf o espont.

Iatrogenia: amniocentesis traumática, incisión de placenta durante cesárea.

Periodo neonatal

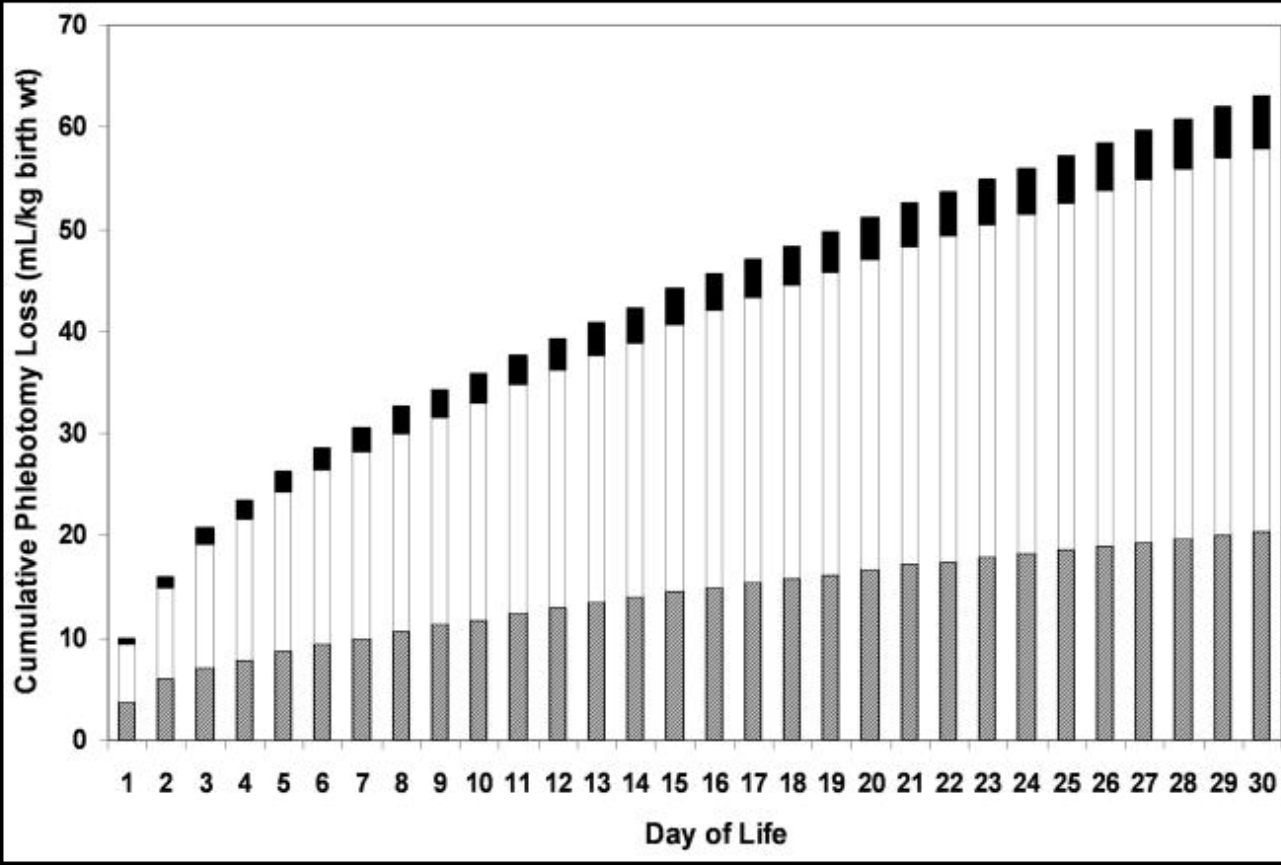
Enfermedad hemorrágica del RN

HIC: prematurez, hipoxia, parto podálica, 2° gemelo. Cefalohematoma extenso.

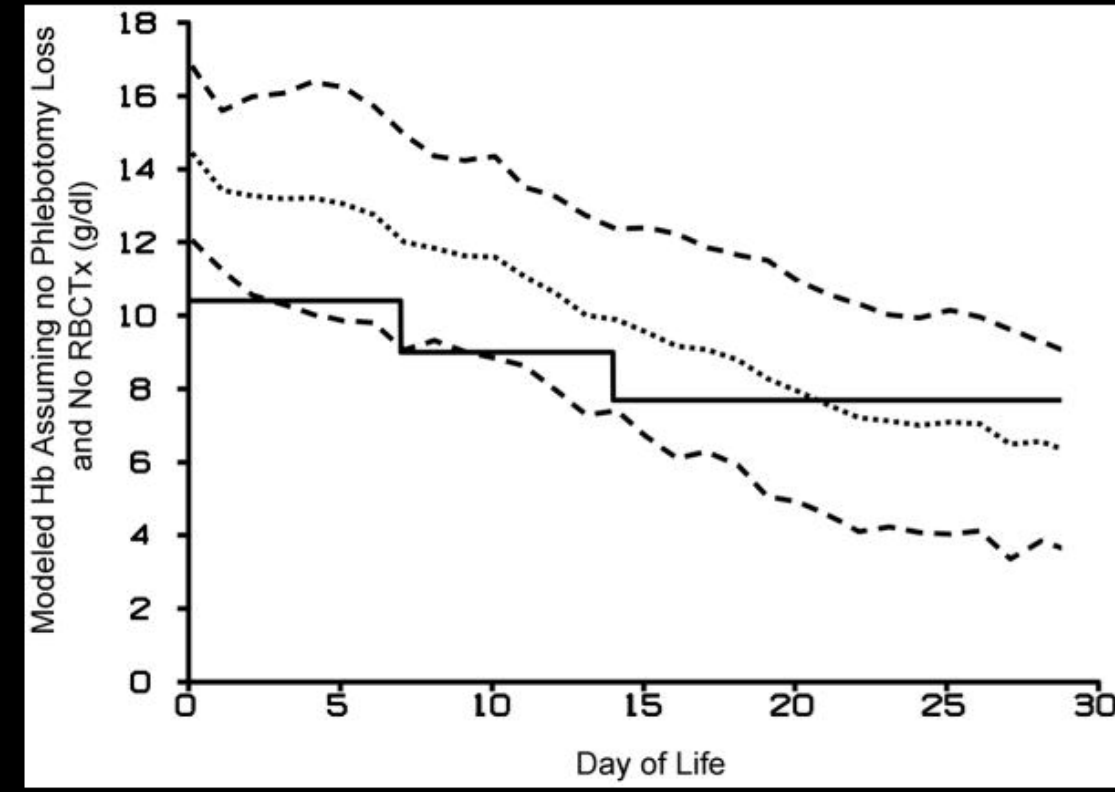
H. Retroperitoneal: SSRR, renal
Rotura hepática o esplénica,
GI: NEC, lesión por SNG o úlcera péptica.

Sangramiento umbilical

Iatrogenia: flebotomía múltiple (RNPT)



Pérdidas sanguíneas acumulada por flebotomía durante el 1er mes de vida en 26 RNPT <1500 grs PN.



Modelo matemático: disminución de Hb estimada durante 1er mes de vida en RNPT <1500 grs PN, suponiendo que no se realizaron Tx ni flebotomía.

Rosebraugh, M. R., Widness, J. A., Nalbant, D., & Veng-Pedersen, P. (2013). A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia. *Transfusion*, 53(6), 1353–1360.

ANEMIA HEMOLÍTICA

Hemolisis Inmune

- Incompatibilidad Rh
- Incompatibilidad ABO
- Incompatibilidad por grupos menores
- Enfermedades autoinmunes maternas: LES, enf hemolítica autoinmune, AR.

Hemolisis Adquiridas

- Infección bacteriana o viral.
- CID
- Déficit vitamina E y otras deficiencias nutricionales
- Anemia hemolítica microangiopática: hemangioma cavernoso, estenosis de art renal, CoAo severa.

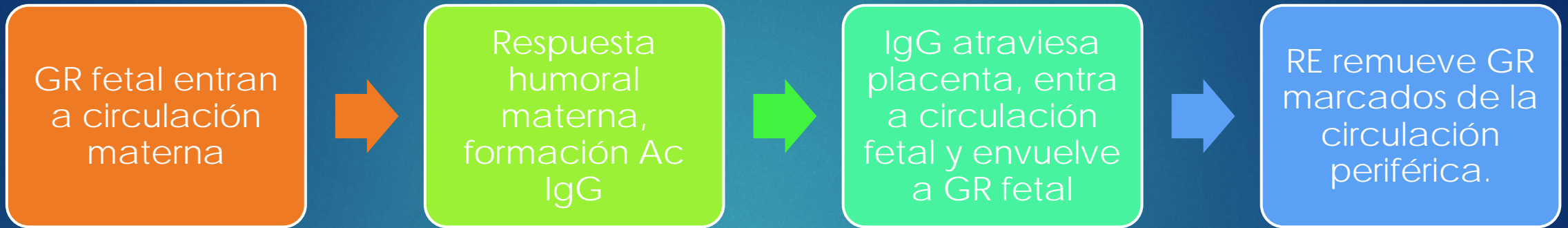
Enfermedades Hereditarias de los GR

- Alteraciones de la membrana del GR: esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis, picnositosis.
- Defectos enzimáticos: déficit glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, piruvatoquinasa, 5' nucleotidasa, glucosa-fosfato isomerasa.
- Hemoglobinopatías: alfa y gamma talasemia.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

LEVE	Ausencia de anemia, hemoglobina > 12 g/dl Bilirrubina indirecta no excede 16-20 mg/dl En general, no requiere tratamiento.
MODERADA	Anemia moderada, hemoglobina > 9 g/dl Riesgo de kernicterus, no desarrolla hidrops. Puede requerir transfusión o exanguineotransfusión.
SEVERA	Anemia severa, hematocrito < 15% Hidrops fetal. Requiere transfusión intrauterina o interrupción de embarazo.

INCOMPATIBILIDAD RH



Primer embarazo

Primera exposición de feto Rh (+) con madre Rh (-). Ocurre sensibilización materna al antígeno D fetal.

Segundo embarazo

Respuesta mediada por IgG. Grandes cantidades de anticuerpos maternos producen hemólisis fetal importante.

Durante el periodo neonatal la hemólisis produce anemia e hiperbilirrubinemia debido a la inmadurez hepática del RN.

INCOMPATIBILIDAD ABO

- ▶ Más común y menos severo.
- ▶ Afecta a RN grupo A o B con madre grupo O.
- ▶ Efecto mediado por IgM anti A y Anti B que no atraviesa placenta.
- ▶ Resultado: anemia e hiperbilirrubinemia leves.
- ▶ Rara vez necesita tratamiento agresivo.

INCOMPATIBILIDAD POR AC IRREGULARES

- ▶ GR > 400 antígenos, >50 capaces de producir isoimmunización y anemia hemolítica.
 - ▶ Sistema Kell, Duffy, MNSS, Lewis y Kidd
- ▶ Factores de riesgo más importantes para presentar isoimmunización eritrocitaria:
 - ▶ Multiparidad
 - ▶ Exposición a transfusiones sanguíneas → importancia de tomar pruebas cruzadas pre-transfusionales a mujeres en edad fértil que incluyan anticuerpos irregulares.

INCOMPATIBILIDAD POR AC IRREGULARES

ANTÍGENOS DEL GLÓBULO ROJO FETAL CAPACES DE PRODUCIR ISOINMUNIZACIÓN FETO MATERNA

Sistema	Antígenos	EHP
<i>Más comunes</i>		
Lewis		No (IgM)
I		No (IgM)
Kell	Kell	Leve a severa
	Cellano	Leve
	Ko	Leve
	Kp ^a	Leve
	Kp ^b	Leve
	Js ^a	Leve
	Js ^b	Leve
Rh	E	Leve a severa
	e	Leve a severa
	C	Leve a severa
	c	Leve a severa

Duffy	Fy ^a	Leve a severa
	Fy ^b	No
	By ³	Leve
Kidd	Jk ^a	Leve a severa
	Jk ^b	Leve
	Jk ³	Leve
MNSs	M	Leve a severa
	N	Leve
	S	Leve a severa
	s	Leve a severa
	U	Leve a severa
<i>Otros grupos</i>		
MSSs	Mta	Moderado
	Vw	Leve
	Mur	Leve
	Hil	Leve
	Hut	Leve
Lutheran	Lua	Leve
	Lub	Leve
Diego	Dla	Leve a severa
	Dib	Leve a severa

DEFECTOS DE MEMBRANA DE LOS GR

▶ Esferocitosis:

GR frágiles, no deformables, con tendencia a la lisis. Producido por defecto AD en uniones de espectrina en la membrana celular. Frecuente antecedente familiar.

- ▶ SOSPECHAR: Hiperbilirrubinemia + hemolisis no inmune + esferocitos en frotis.

▶ Eliptocitosis:

GR inestables, no deformables, con tendencia a ser hemolisados por el RE. Producido por defecto AD en varias proteínas estructurales. Frecuente antecedente familiar.

- ▶ SOSPECHAR: Hiperbilirrubinemia + hemolisis no inmune + eliptocitos en frotis.

DEFECTOS ENZIMÁTICOS DE LOS GR

Producen alteración en vías metabólicas del eritrocito, **daño celular y muerte prematura.**

- ▶ **Deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa:** Recesivo ligado a X.

Produce **acumulación de radicales libres** y otros agentes (defecto en la vía del NADPH) que inducen degradación celular e injuria de membrana → hemolisis.

Frotis: depósitos intracelulares de Hb degradada (cuerpos de Heinz).

- ▶ SOSPECHAR: RN con infección y anemia hemolítica.

- ▶ **Deficiencia de Piruvato Kinasa:** Autosómico recesivo.

Defecto en vía de producción de ATP → disminución de energía celular → muerte precoz del GR

- ▶ Hay hemolisis e hiperbilirrubinemia en el RN que puede requerir exanguineotransfusión.

DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA.

Talasemias:

Defecto en la síntesis de las cadenas globínicas.

Herencia AR.

- ▶ Alfa talasemia, 1, 2 ó 3 genes globínicos a funcionales → severidad
 - Formación de Hb Bart (g4) y luego HbH (B4)
 - Microcitosis e hipocromía, Hb 8 a 10 g/dl aprox, reticulocitosis hasta 10%.
 - Esplenomegalia
- ▶ B-talasemia: 2 genes afectados, más severa (talasemia mayor, dependiente de tx) manifestaciones se presentan en periodo lactante.
- ▶ Gamma-talasemia: poco frecuente.

DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA.

Anemia drepanocítica:

Defecto cualitativo

Fenómeno migratorio en Chile → mayor prevalencia.

Herencia AR

- ▶ Alteración estructural de una cadena globina, por mutación → HbS
- ▶ Crisis: bajo hipoxia se forman polímeros insolubles de hematíes falciformes que ocluyen vasos, dolor y anemia hemolítica.

ANEMIA HIPOPLÁSICA

Hipoplásica fisiológica

- RNT: 8-12 sem → 9,5-11 g/dl
- RNPT: 6-8 sem → 7-10 g/dl

Aplásica congénita

- Sd. Blackfan Diamond, anemia de Fanconi, entre otros.

Aplásica secundaria

- Infecciones: Parvovirus B19, rubeola.
- Leucemia congénita,
- Anemia post transfusión (extra o intrauterina por isoimmunización).

ANEMIA APLÁSICA CONGÉNITA

Anemia de Fanconi:

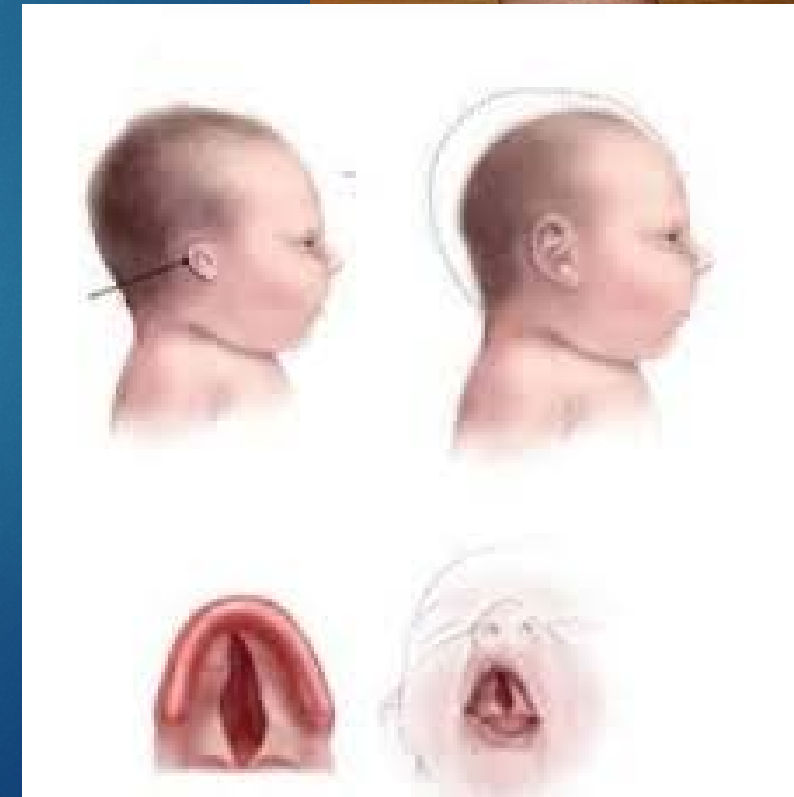
- ▶ Incidencia 1/100,000-250,000 NV. Mayor prevalencia en judíos, romaníes y sudafricanos.
- ▶ Herencia autosómica recesiva. Mutaciones en múltiples genes producen insuficiencia medular.
- ▶ Falla medular progresiva:
 - ▶ Cels progenitoras de M.O. son hipersensibles a ciertas glicoproteínas (ej. INT- gamma) → apoptosis celular prematura → hematopoyesis fallida → Anemia macrocítica con reticulocitopenia.

- Pancitopenia,
- Predisposición a neoplasias (sd mielodisplásico, leucemia, tu sólidos),
- Microcefalia
- Manchas café con leche
- Malformaciones VACTERL.
- T. endocrinos: DM, hipotiroidismo, talla baja, pubertad tardía.

ANEMIA APLÁSICA CONGÉNITA

Síndrome Diamond Blackfan:

- ▶ 35% se diagnostica en el primer mes de vida. Incidencia 1/1.000.000 NV, H = M.
- ▶ Etiología → mutaciones, deleciones que afectan síntesis de ribosomas. (RBS 19)
- ▶ Eritropoyesis fallida:
 - ▶ Anemia normocrómica progresiva, macrocítica
 - ▶ Reticulocitopenia.
 - ▶ Celularidad normal de M.O, con disminución de precursores eritroides.
- ▶ Malformaciones congénitas (50%): microcefalia, fisura palatina, web cervical y anomalías de los pulgares.
- ▶ Predisposición a neoplasias.
- ▶ Tratamiento: TxGR, corticoides, trasplante de M.O.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- ▶ Más frecuente:
 - ▶ Palidez de piel y mucosas
 - ▶ Ictericia en anemia hemolítica
- ▶ Clínica según etiología y velocidad de instauración:

Hemorragia severa aguda	Anemia hemorrágica crónica	Anemia hemolítica crónica	Anemia del Prematuro
Signos de hipovolemia y shock: Insuf respiratoria (taquipnea, distrés); IC (taquicardia, hipotensión, dism. PVC, pulso debil), mala perfusión periférica, ac metabólica.	Palidez, escaso o nulo compromiso respiratorio o hemodinámico.	Ictericia, palidez, hepatoesplenomegalia.	Fatiga a la alimentación, estancamiento ponderal, taquipnea, taquicardia, apneas, aumento del requerimiento de O ₂ , ac. Metabólica.

DIAGNÓSTICO

Antecedentes familiares + Historia obstétrica

Examen físico

Pérdida aguda:

Mala perfusión, shock, acidosis

Pérdida crónica:

Palidez, sin compromiso hemodinámico.

Hemólisis:

Ictericia, palidez, hepatoesplenomegalia

Estudio básico

Hemograma c/frotis:

Eritroblastos hasta 4ddv (N)

P. aguda:

- Hematocrito inicial normal
- Luego anemia N-N
- Disminución de VCM en 3d

Regeneración:

- Policromatofilia y macrocitosis.

Reticulocitos:

4-6% primeros 3 ddv (N)
Pérdida:
Aumento 15% en 6-12ddv

Disminuyen en Infección y defectos de producción.

Bilirrubina:

→ Aumentada en anemia hemolítica, velocidad de ascenso condiciona tratamiento.

→ Aumento en colecciones y hemorragia a cavidades.

Grupo ABO, Rh y Test de coombs

DIAGNÓSTICO

RETIC.	BILI T	T.COOMBS	MORF.GR	DG
N o D	N	(-)	N	Anemia fisiológica, a. aplásica congénita
N o A	N	(-)	N	Hemorragia aguda (F-M, F-P, otras)
N o A	N	(-)	Micro-hipo	Hemorragia F-M crónica
A	A	(+)	Esferocitos	Hemólisis inmune
N o A	A	(-)	Esferocitos	Esferocitosis hereditaria
N o A	N	(-)	Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
N o A	N	(-)	Micro-hipo	Alfa o gamma talasemia
N o A	N	(-)	Espiculados	Déficit piruvatokinasa
N o A	N	(-)	Esquistocitos y fragmentados	CID, procesos microangiopáticos
N o A	N	(-)	Cuerpos Heinz	Déficit G6P deshidrogenasa
N o A	N o A	(-)	N	Infecciones, hemorragias encapsuladas

ESTUDIO COMPLEMENTARIO

Al RN:

- ▶ Ecografía cerebral y abdominal
- ▶ Pruebas de coagulación.
- ▶ Estudio de infecciones: TORCH, VHS, Parvovirus, Lúes
- ▶ Estudio médula ósea: raro, insuficiencia medular o sospecha de neoplasia.
- ▶ Test de Apt: en hemorragia digestiva, descarta sangre materna deglutida.

A los padres:

- ▶ Test de Kleihauer: búsqueda de hemorragia fetomaterna.
- ▶ Hemograma, frotis, enzimas eritrocitarias, electroforesis → búsqueda de causas hereditarias.

TRATAMIENTO

Objetivo primario: mejorar la entrega de O₂ a los tejidos

Estrategias de tratamiento:

- ▶ Prevención : preservar niveles de hemoglobina
- ▶ Aumentar síntesis de Glóbulos Rojos
- ▶ Transfusión de Glóbulos Rojos

PREVENCIÓN

En sala de Partos:

- ▶ Retrasar clampeo de cordón >30 seg <120-180 seg
- ▶ Nivel RN: introito/abdomen materno

En unidad de neonatología:

- ▶ Minimizar extracciones de sangre por flebotomía para exámenes, anotar el volumen extraído para llevar control de pérdidas, preferir uso de micrométodos.

En laboratorio:

- ▶ Desarrollar técnicas de micrométodo.

AUMENTAR ERITROPOYESIS

- ▶ Mantener aporte adecuado de proteínas.
- ▶ Garantizar aporte adecuado de hierro
 - ▶ Mejores resultados con inicio precoz a las 2 sem de vida,
 - ▶ Aporte 3-5 mg/kg/día.
 - ▶ Mejora neurodesarrollo y mejor desempeño neurocognitivo a los 5 años de edad.
 - ▶ Mejora reservas y niveles de ferritina. Mayores niveles de Hb.
- ▶ Uso de rhEPO.

AUMENTAR ERITROPOYESIS

Eritropoyetina recombinante humana:

- ▶ Aumenta producción de eritrocitos y reticulocitos, pero no disminuye número de transfusiones.
 - ▶ Número de Tx GR total es similar entre neonatos que recibieron rhEPO v/s quienes se transfundieron bajo protocolos estrictos.
- ▶ Se ha asociado a ROP:
 - ▶ rhEPO simil a VEGF → angiogénesis implicada en la patogenia de ROP.

AUMENTAR ERITROPOYESIS

- ▶ **Eritropoyetina recombinante humana:**
- ▶ rhEPO administrada entre los 8 y 28 ddv disminuye número de transfusiones de GR, pero aumenta el riesgo de ROP. Debido a administración tardía (>8ddv), rhEPO no previene anemia RNPT inicial.
- ▶ Uso de rhEPO como neuroprotección, mejoraría outcomes en neurodesempeño y desarrollo neurológico a largo plazo (RNPT extremos, HIV) → resultados no concluyentes.


CNS Drugs (2021) 35:681–690
N Engl J Med 2020;382:233-43.

Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD004868

Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C and Dame C (2021) Prophylactic Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis Update.

TRANSFUSION DE GR

- ▶ GR 10-20ml/kg aumenta 2 a 3 g/dl de hemoglobina.

 Servicio de Salud Insular	 HPM HOSPITAL PUERTO RICO	Unidad de Medicina Transfusional	Código: GCL 1.7 neo Edición: 7 Fecha: Julio 2019 Página 1 de 20 Vigencia: 2019 - 2024
PROTOCOLO TRANSFUSIONAL PACIENTE NEONATAL 2019 - 2024			
 PROTOCOLO DE INDICACION TRANSFUSIONAL PACIENTE NEONATAL 2019 - 2024			

Hto < 23%; Hb < 7,5 g/dl	Sanos >15 ddv, sin O2 adicional.
Hto <30%; Hb < 10 g/dl	< 10 ddv, requerimiento FiO2 <30% o PEEP < 6cmH2O, taquicardia, taquipnea, apnea, bradicardia, mal incremento ponderal, preoperatorio.
Hto <35%; Hb <11 g/dl	FiO2 > 35%, PEEP > 6cmH2O, DAP con repercusión HD
Hto <45%; Hb < 15 g/dl	ECMO, HTP, CC cianótica

TRANSFUSION DE GR

- ▶ Estrategia universal de corrección, con riesgos y precauciones asociadas.
- ▶ Condiciones inmunológicas de RN y sobre todo del PT favorecen infecciones o reacciones adversas.
 - ▶ Idealmente contar con GR leucorreducidos e irradiados.
- ▶ Preferir transfundir GR de menos de 7 días de extracción
 - ▶ Menor concentración de potasio
 - ▶ GR deformables.

V/S

- ▶ Se sugiere fraccionar y almacenar GR de un mismo donante en pequeñas alícuotas para reducir la exposición del RN en el futuro.

CONCLUSIONES

- ▶ La evidencia científica muestra que el pinzamiento tardío de cordón reduce los casos de anemia en el prematuro y mejora los depósitos de hierro sin representar un riesgo de hiperviscosidad.
- ▶ Para evitar la anemia por iatrogenia, es esencial restringir toma de muestras de sangre en el RN grave y/o RNPT, reunir varios exámenes en una sola muestra a procesar y desarrollar técnicas de micrométodo.
- ▶ Es recomendable restringir criterios de transfusión y reservar alícuotas de un mismo concentrado de hematíes para transfusiones futuras, evitando así el número de donantes al que un RN transfundido es expuesto.
- ▶ El uso de eritropoyetina sigue siendo controvertido dado que no existe evidencia que confirme su rol neuroprotector a largo plazo. Por otro lado, su beneficio en el número de transfusiones se contrasta con el riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro.