



Facultad de Medicina

Escuela de Medicina

**TÍTULO: “Anemia del prematuro en la Clínica Humanitaria
Fundación Pablo Jaramillo Crespo. Año 2012. Cuenca -
Ecuador”**

**Trabajo de Graduación previo la obtención de título de
Especialista en Pediatría**

Autora: María Nathaly Velasteguí Peralta

Director: Dr. Esteban Vintimilla

Cuenca – Ecuador

2013

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mis pequeños pacientes de la Clínica Humanitaria que hicieron posible esta investigación y mi formación, a la institución que me acogió durante estos tres años de esfuerzo constante y de vasto aprendizaje, a mis padres por su apoyo incondicional, a los Doctores Esteban Vintimilla y Oswaldo Muñoz quienes me apoyaron en mi investigación, y a mi gran amiga Gabriela Serrano que me acompañó durante toda mi formación, gracias por sus valiosas enseñanzas.

ANEMIA DEL PREMATURO EN LA CLINICA HUMANITARIA FUNDACIÓN PABLO JARAMILLO CRESPO. AÑO 2012. CUENCA - ECUADOR

Autor: María Nathaly Velasteguí Peralta

Diciembre, 2013

RESUMEN

En la Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo no existían datos sobre anemia en prematuros y los factores de riesgo asociados, mediante esta investigación se pretende solventar esta falencia y proponer medidas que contribuyan a la disminución de esta patología, reduciendo simultáneamente las complicaciones y consecuencias futuras.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, se incluyeron a todos los niños prematuros atendidos en el servicio de neonatología de la Clínica Humanitaria en el año 2012. El universo fueron 105 neonatos, los que fallecieron antes de la primera semana de vida se excluyeron. Se determinó en cada uno la presencia o no de anemia, su prevalencia y, los factores de riesgo asociados. La etología se asoció con éstos factores como: edad gestacional, hemorragias, y procesos infecciosos.

Presentó anemia el 26 % de los neonatos. La madre no tuvo anemia durante la gestación. A menor edad gestacional y con procesos infecciosos hay más probabilidad de desarrollar anemia, asociado con extracciones sanguíneas ($p=1$), los casos incrementaron al aumentar el número de flebotomías, con más de 20 la anemia se presentó y necesitó transfusión sanguínea para la terapéutica, hay una correlación directa entre edad gestacional al ser menor, es mayor número de flebotomías, con disminución del hematocrito y mayor necesidad de transfusiones sanguíneas.

PALABRAS CLAVE:

Anemia del prematuro, eritropoyetina, flebotomías, edad gestacional, procesos infecciosos, transfusiones sanguíneas.

ABSTRACT

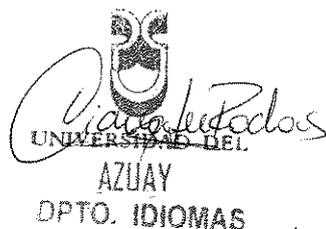
ANEMIA OF PRETERM BABIES IN “CLINICA HUMANITARIA FUNDACIÓN PABLO JARAMILLO CRESPO”. 2012 CUENCA, ECUADOR

There was no data on anemia in preterm babies and associated risk factors in “*Clinica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo*”. It is intended through this research to overcome this shortcoming and propose measures that contribute to the reduction of this pathology in premature infants, while reducing the complications and future consequences.

A descriptive retrospective study was performed including all premature infants treated in the neonatal Humanitarian Clinic during 2012. The population under study consisted of 105 infants; the ones who died before the first week of birth were excluded. The presence or absence of anemia was determined in each participant, as well as its prevalence and associated risk factors (maternal, prenatal and postnatal) Ethology is associated with many risk factors such as gestational age, bleeding, and infection processes.

From a total of 99 newborns, 26% presented anemia. The mothers did not have anemia during pregnancy. The percentage of anemia increases when the gestational age at birth decreases. Preterm infants with less gestational age and infectious processes are more likely to develop anemia associated with blood extractions ($p = 1$). The percentage of anemia increased to more than 20 phlebotomies when the number of supplementary examinations and blood extractions increased and the newborns required blood transfusion for therapy. There is a direct correlation between gestational age and the number of extractions, therefore the lower the gestational age the higher the number of phlebotomies. The hematocrit decreases and the need for blood transfusions become greater.

KEYWORDS: Preterm anemia, Erythropoietin, Phlebotomy, Gestational age, Infection processes, Blood transfusions.



Translated by, 
Lic. Lourdes Crespo

ÍNDICE DE CONTENIDO

Introducción.....	1
Capítulo 1: materiales y métodos	6
Capítulo 2: resultados	8
1. Factores de riesgo:	8
1.1. <i>Suplementos vitamínicos maternos y anemia</i>	8
1.2. <i>Patologías maternas durante la gestación</i>	8
1.3. <i>Patologías neonatales asociadas a anemia</i>	8
1.4. <i>Edad gestacional y peso al nacimiento</i>	8
1.5. <i>Edad gestacional y numero de extracciones sanguíneas</i>	9
1.6. <i>Peso al nacimiento y numero de extracciones sanguíneas</i>	9
2. Características de la Anemia.....	10
2.1. <i>Nacimiento y Anemia</i>	10
2.2. <i>Clínica y Diagnóstico</i>	10
2.3. <i>Flebotomías Y Anemia</i>	10
3. Tratamiento de la Anemia.....	10
3.1. <i>Tipo de Tratamiento</i>	10
Capítulo 3: Discusión y Conclusiones.....	12
Bibliografía.....	25

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

Tabla N°1: Edad Gestacional Y Peso Niños Prematuros, Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 2012.	8
Figura N°1: Edad gestacional al nacimiento y numero de extracciones sanguíneas, Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 2012	9
Figura N°2: Peso al nacimiento, dias de vida y flebotomías, Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 2012.	9
Tabla N°2: Relación entre el número de flebotomías en los pacientes con y sin anemia, Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 2012.	10
Figura N°3: Uso de hierro oral y % de transfusiones sanguíneas subsiguientes, Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 2012	11
Figura N° 4: Relación entre extracciones, hematocrito, transfusiones en prematuros con y sin anemia, Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo. 2012	18
Figura N°5: Relación entre extracciones sanguíneas, hematocrito y transfusiones en prematuros con y sin anemia, Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo. 2012.....	18
ANEXOS	23
Anexo N°1: Valores de hemoglobina según peso del niño	23
Anexo N°2: Indicaciones de transfusión sanguínea.....	23
Anexo N°3: Cálculo de la cantidad de sangre (cc) para transfusión sanguínea.....	24
Anexo N°4: Riesgos y efectos de la transfusión sanguínea	24
Anexo N°5: Algoritmo de manejo de la anemia en el prematuro.	24

Autor: María Nathaly Velasteguí Peralta

“Trabajo de graduación”

Director: Dr. Esteban Vintimilla

Diciembre, 2013

**ANEMIA DEL PREMATURO EN LA CLINICA HUMANITARIA FUNDACIÓN PABLO
JARAMILLO CRESPO. AÑO 2012. CUENCA - ECUADOR**

INTRODUCCIÓN

Anemia se define como la disminución de la masa eritrocitaria, reducción en el valor de la concentración de hemoglobina o del hematocrito, con valor de hemoglobina plasmática o hematocrito bajo 2 desviaciones estándar de la media poblacional según edad y sexo.¹

Los valores hematológicos normales varían en función de la edad gestacional y de la edad cronológica². (Ver anexo N°1) Es un cambio que afecta a todos los recién nacidos en las primeras 6-10 semanas de vida, principalmente en el neonato prematuro menor de 36 semanas, asociado a otras variables propias de su edad y condición de pre término.³

Clasificación

La anemia del prematuro puede ser de presentación: temprana cuando se presenta dentro de las primeras 12 semanas de vida y se describe como la anemia del prematuro y, tardía cuando ocurre después de las 16-18 semanas de edad y está relacionada con la deficiencia de hierro.

Etiología

Tiene un origen multifactorial, identificándose 3 posibles etiologías:

- a. Pérdidas sanguíneas (baja el hematocrito) por: causas obstétricas (DPPNI, placenta previa, hematoma de cordón, ruptura de cordón), pérdidas ocultas de sangre (transfusión feto materna, hemorragia feto placentaria, transfusión gemelo a gemelo), hemorragia en el período neonatal (hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hemorragia retroperitoneal, lesión hepática o esplénica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia umbilical), causas iatrogénicas (extracciones frecuentes, reposición insuficiente),
- b. Hemólisis, causas inmunológicas: incompatibilidad ABO y Rh, incompatibilidad de grupos sanguíneos menores, enfermedad autoinmune materna, trastorno hereditario de los

¹ Ordóñez Ó., Anemia: Concepto y diagnóstico, Artículos de análisis, en línea:
http://www.economiadelasalud.com/ediciones/54/08_pdf/anemia.pdf

² Hospital San Ignacio, Guía de práctica clínica de la anemia, 2010, en línea:
<http://www.husi.org.co/portafolioservicios/Guias%20de%20Practica%20Clinica/Unidad%20de%20Neonatolog%C3%ADa/GUIAS%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20U.R.N.%20-%202010%20-20PDF/GUIA%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20ANEMIA%20DE%20LA%20PREMATUREZ%20-2010%20-%20PDF.pdf>

³ Castillo R, León M. E., Morales M., “Tratamiento de la anemia del prematuro” 2012, México D.F. en línea:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/540_GPC_Anemiadelprematuro/GER_AnemiaPrematuro.pdf

hematíes: defectos de membrana eritrocitaria, defectos metabólicos, hemoglobinopatías, hemólisis adquirida y,

- c. Disminución de la producción de hematíes: se manifiesta por una disminución del valor del hematocrito y reticulocitos con bilirrubinas normales (leucemia congénita, infecciones, osteopetrosis, fármacos, anemia de la prematurez)

Las anemias secundarias a pérdidas hemáticas pueden originarse ante parto (hemorragia feto-materna o fetofetal), intraparto (accidentes obstétricos o malformaciones de los vasos de cordón o placenta) o posparto (hemorragias internas).

Fisiopatología

Puede ser un proceso fisiológico por los siguientes factores: el sitio de producción de la eritropoyetina (EPO) endógena cambia del hígado hacia el riñón en las últimas semanas de embarazo. Mientras menor es la edad gestacional hay menor estímulo sobre la eritropoyetina fetal, con menor producción de glóbulos rojos y como resultado final anemia en el paciente.⁴

Los eritrocitos contienen hemoglobina, que lleva oxígeno a todo el organismo, es utilizada por la OMS como parámetro para medir la anemia, sus valores pueden variar según la edad y el peso.

La anemia es una patología que afecta con frecuencia al neonato y con mayor frecuencia al prematuro, es favorecida por la vida media acortada de los glóbulos rojos fetales (40-60 días), por la expansión del volumen extracelular, por un rápido crecimiento corporal con desbalances nutricionales prenatales y elevadas pérdidas sanguíneas, por flebotomías para exámenes de laboratorio; que son la causa más importante de anemia en los prematuros de muy bajo peso al nacimiento sobre todo en las primeras semanas de vida.⁵

A las 8-12 semanas de vida los niveles de hemoglobina alcanzan su punto más bajo (11 g/dl), disminuye la oferta de oxígeno a los tejidos, se estimula la producción de eritropoyetina y la de hematíes.⁵

Factores de riesgo⁶

Algunos mecanismos están involucrados en los cambios de hemoglobina en las primeras semanas de vida, como: la edad gestacional que influye directamente por las modificaciones que se producen, el riñón es el mejor sensor de hipoxia, pero cambia recién en la tercera semana por tener mayor sensibilidad; la vida media de los eritrocitos es más corta en el prematuro y en el último trimestre se almacena el mayor porcentaje de hierro hepático.

El tiempo de pinzado del cordón determina las condiciones hemodinámicas del neonato, los valores de Hb al nacimiento, sus variaciones en las primeras semanas de vida y la reserva de hierro al menos en el primer año de vida. El pinzado tardío demostró los beneficios a los 2-6 meses de edad con valores más altos de hematocrito; mayor reserva de hierro medido, hierro almacenado y reducción importante del riesgo de anemia.

⁴ Gómez D., "Prevención de anemia en prematuros: Transfusiones con eritropoyetina", Hospital de San José, 2006-2008, en línea:

⁵ Arca G. "ANEMIA NEONATAL", Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona, Asociación Española de Pediatría, 2008, en línea: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>

⁶ Castillo R., León M., Morales M., "tratamiento de la anemia del prematuro" 2012, México D.F. en línea:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/540_GPC_Anemiadelprematuro/GER_AnemiaPrematuro.pdf

Se produce un descenso progresivo de los hematíes, por la hemólisis fisiológica y las extracciones hemáticas repetidas. La reposición periódica con alícuotas de concentrado de hematíes es frecuentemente requerida en los pre términos de muy bajo peso.

La anemia del pre término, pasados los 15 días de vida asocia a la iatrogénica un componente hipo regenerativo medular, en los últimos estudios se ha demostrado que el uso de eritropoyetina y los suplementos férricos consiguen disminuir el número de transfusiones necesarias,⁷ a menor peso y edad gestacional al nacer, mayor es la caída de hemoglobina.

Otra causa de la anemia es la deficiencia de hierro durante el período fetal y neonatal que puede dar lugar a disfunción de múltiples órganos y sistemas, algunos de los cuales pueden no recuperarse a pesar de la rehabilitación con hierro. El contenido corporal total de hierro de un neonato nacido durante el tercer trimestre es de 75 mg/kg; aproximadamente 60% de su acreción se realiza durante el tercer trimestre de gestación, por ello hay déficit de hierro en los prematuros y es más en los extremos. Los requerimientos de hierro después del nacimiento son influenciados por el momento de inicio de la eritropoyesis postnatal y la tasa de crecimiento corporal. La cantidad de hierro al nacer y los aportes externos de hierro, a través de la dieta, cumplen con esta necesidad en los neonatos a término.

Clínica

Los pacientes con anemia pueden o no tener manifestaciones clínicas, el signo más frecuente es la palidez de piel y mucosas (además de ictericia en la anemia hemolítica). Pero esto depende de su etiología y la velocidad de instauración. En la anemia aguda con gran pérdida de volumen aparece clínica de hipovolemia y shock, con signos de insuficiencia respiratoria (taquipnea, distrés) y cardíaca (taquicardia, hipotensión, disminución de PVC), 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 aparece ictericia además de la palidez y puede presentarse hepato esplenomegalia por aumento de los focos eritropoyéticos extramedulares. En la anemia del prematuro puede observarse dificultades en la alimentación, estancamiento ponderal, taquipnea, taquicardia, acidosis metabólica, apneas, aumento del requerimiento de O₂.

Diagnóstico

Cuando los valores Hto y Hb son menores en más de 2 DE respecto al promedio, según la edad se habla de anemia (Anexo 1), el diagnóstico se realiza con determinación de: hemograma, reticulocitos, bilirrubina total y directa, morfología eritrocitaria, grupo y Rh y Test de Coombs, hierro, ferritina, transferrina.

Tratamiento

No farmacológico

⁷ Ianicelli J. C., "Prevalencia de anemia en lactantes menores de 6 meses asistidos en un centro de atención primaria de la ciudad de La Plata", 2012, Arch Argent Pediatr 2012, en línea: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v110n2/v110n2a07.pdf>

Pinzamiento de cordón: un tercio de volumen sanguíneo fetal se encuentra en la placenta y este es transfundido al recién nacido si el pinzamiento de cordón se realiza tardíamente, y en los recién nacidos pre término se asocia a una disminución del riesgo de hemorragia intraventricular.

Perdidas sanguíneas: Se recomienda utilizar técnicas de micro método con el fin de disminuir el volumen de muestra, retirar las vías centrales tan pronto sea posible, monitorizar las pérdidas diarias por flebotomías.

Farmacológico:

Suplementación proteica: una baja ingesta de proteínas es un factor determinante en la anemia del prematuro, así el descenso fisiológico en los valores de hemoglobina pueden atenuarse en 1–1.5gr/dl en pre término de muy bajo peso al nacer administrando una suplementación proteica diaria de 3.5 -3.6gr/kg.

Hierro: no existe evidencia clara que sugiera que la administración de hierro enteral favorezca la eritropoyesis de forma significativa en el prematuro.

La dosis es 3-6 mg/kg/día, fraccionada en tomas diarias. Se pueden utilizar dosis de 2-4 mg/Kg/día de hierro elemental para profilaxis y 4-8 mg/kg/día para tratamiento. El preparado de elección es el sulfato ferroso que debe administrarse alejado de las comidas –media hora antes o dos horas después– pues muchos alimentos disminuyen la absorción de hierro hasta un 40-50%. El tiempo de administración es variable: una vez alcanzados valores normales de hemoglobina y hematocrito debe continuarse, a igual dosis, durante un tiempo similar al que fue necesario para alcanzar la normalización, para reponer depósitos de hierro.

Vitaminas: Los prematuros tienen un déficit de vitaminas hidrosolubles y altos requerimientos de proteínas; se requiere una adecuada ingesta de vitamina B12 y folato para prevenir la anemia. La vitamina E se ha estudiado en el papel coadyuvante para el manejo de la anemia junto con el hierro y la eritropoyetina a dosis de 25 UI/día oral.

Transfusión sanguínea (concentrado de hematíes).

El nivel mínimo de hematocrito permitido según algunas patologías propuesto es el siguiente:

- 1.- Hto 40% frente a enfermedad cardio pulmonar severa.
- 2.- Hto 30% frente a enfermedad cardio pulmonar moderada.
- 3.- Hto 30% frente a cirugía mayor
- 4.- Hto 25% para anemia sintomática: respiración anormal, signos vitales anormales, crecimiento pobre y actividad disminuida sin causa aparente.

Se debe considerar la transfusión sanguínea en las variaciones de los casos anteriores.

(Ver anexos 2-4).

Los objetivos que se plantearon para la investigación fueron:

General:

Establecer los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la anemia en los recién nacidos prematuros del área de Neonatología de la Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo.

Específicos:

Identificar los factores de riesgo asociados a la anemia del prematuro.

Determinar las características de la anemia en el prematuro.

Conocer el tratamiento utilizado en los pacientes prematuros.

Proponer medidas para prevenir y tratar la anemia en la atención de niños prematuros de la Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo.

CAPÍTULO 1: MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación fue realizada en el área de Neonatología de la Clínica Humanitaria Fundación Pablo Jaramillo Crespo, se estudió a los niños prematuros con y sin anemia, hospitalizados en el año 2012. Fueron registrados 105 prematuros ingresados en neonatología en el año 2012, 6 de ellos fallecieron durante las primeras 72 horas de vida los cuales se excluyeron del estudio, se evaluaron 99 pacientes pre término hospitalizados, 46 fueron del sexo femenino y 53 del sexo masculino, se diagnosticó de anemia al 26% (26 casos) y no presentó anemia el 74% (73 casos).

El estudio fue descriptivo retrospectivo, la información se obtuvo mediante un formulario realizado para este fin y se revisó de las historias clínicas de cada paciente.

Las variables estudiadas fueron: edad, edad gestacional corregida, genero, peso al nacer, talla al nacer, perímetro cefálico al nacimiento, APGAR, Capurro, anemia neonatal, anemia materna, suplemento de hierro y vitaminas durante la gestación, pérdidas sanguíneas maternas, pérdidas sanguíneas fetales, extracciones sanguíneas del neonato, patologías que causan hemólisis, patologías que disminuyen la producción de glóbulos rojos, tiempo de pinzado del cordón, manifestaciones clínicas del neonato, tratamiento con suplementos de hierro, suplemento vitamínico, suplemento proteico, transfusión sanguínea.

El universo comprendió a niños prematuros hospitalizados en el área de Neonatología de la Clínica Humanitaria de la Fundación Pablo Jaramillo Crespo año 2012, y la muestra fueron niños prematuros con diagnóstico de anemia hospitalizados, se excluyeron a pacientes fallecidos durante las primeras 72 horas de vida que no se relacionó su muerte con la patología.

Los parámetros analizados fueron: Historia clínica del Neonato -hemoglobina y hematocrito durante el período de hospitalización, hemorragias durante el período de hospitalización, patologías neonatales, flebotomías, historia de la ingesta de hierro durante el periodo de hospitalización-. Historia Clínica Materna -historia materna de anemia, ingesta de hierro, suplementos, hemorragias y patologías durante el embarazo- Factores de riesgo, Hallazgos clínicos del paciente con anemia, Diagnostico -exámenes de laboratorio incluyeron hemoglobina del paciente, VCM, HbCM, CMHb, bilirrubina, hierro, reticulocitos, transferrina, ferritina-, Tratamiento administrado y Número de transfusiones sanguíneas.

Según la OMS⁸ se clasificó la edad gestacional:

Prematuro límite entre 35- 36,6 sg

Prematuro intermedio entre 28,1 – 34,6 sg

Prematurez extrema <28sg.

Según la asociación española de pediatría (AEPED)⁹ se clasificó el peso:

Bajo peso al nacimiento 1500-2500gr

Muy bajo peso al nacimiento: 1000 – 1500gr

Bajo peso extremo: <1000 gr

La información se organizó en la base de datos en el Software Excel y se analizaron las características de la anemia herramientas de estadística descriptiva en el programa SPSS, con caracterización de los grupos de estudio y exploración de las relaciones entre las variables.

⁸ World Health Organization, Born too soon: the global action report on preterm birth, 2012, en línea:
http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf

⁹ Rellan Rodríguez, S. et al, El recién nacido prematuro, Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2008, en línea:
<http://ww.aeped.es/protocolos/>

CAPÍTULO 2: RESULTADOS

Se refieren a: gestación y anemia, características, clínica, tratamiento y flebotomías. Los rangos de edad gestacional estuvo comprendido entre 27sg a 36,5 sg, y de peso entre 620gr y 2560 gr, los días de estancia hospitalaria fluctuaron entre 1 a 130 días.

1. Factores de riesgo:

Gestación y anemia

1.1. Suplementos vitamínicos maternos y anemia

Todas madres gestantes recibieron suplemento de hierro y vitaminas en el embarazo y no se reportaron casos de anemia materna.

1.2. Patologías maternas durante la gestación

Se encontró: desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (DPPNI) en el 5%, placenta previa en el 1% y otras patologías como amenaza de aborto, óbito gemelar, hipertensión gestacional y amenaza de parto prematuro en el 11%; el 8% no presentó patologías.

1.3. Patologías Neonatales asociadas a anemia

El 5% de prematuros presentó hemorragia intestinal, hemorragia del sistema nervioso central en el 4%, poliglobulia en el 1%, el 15% no presentó patología neonatal.

Las patologías asociadas a la anemia en los niños prematuros fueron: procesos infecciosos (sepsis) 77%, incompatibilidad ABO en un 12%, enfermedades autoinmunes en el 8% y patologías genéticas en el 4%.

1.4. Edad gestacional y peso al nacimiento

Los niños con edad gestacional entre 35 – 36,5 sg (límite) presentaron en un 8% bajo peso al nacimiento (1500 -2500gr) y el 4% muy bajo peso al nacimiento (1000-1500gr).

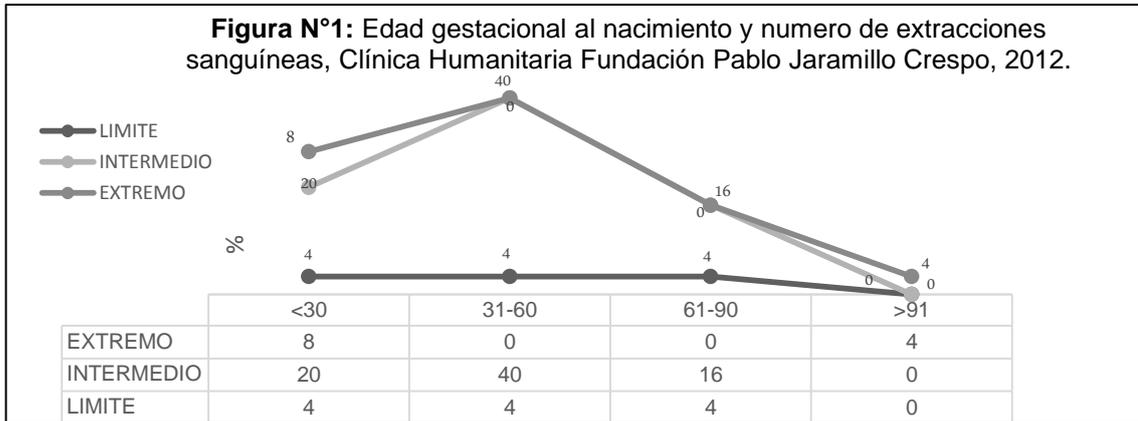
Los prematuros con edad gestacional entre 28 -34,5sg (intermedia) presentaron en un 40% pesos entre 1500-2500gr (bajo peso), y el 36% presentó muy bajo peso al nacer (1000-1500gr). Los prematuros extremos con edad gestacional <28 semanas presentaron en un 12% bajo peso extremo (<1000gr).

Edad Gestacional al nacimiento	Peso ingreso						TOTAL	
	Bajo		Muy bajo		Extremo			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Limite	8	8	4	4	0	0	12	12
Intermedio	40	40	35	36	0	0	75	76
Extremo	0	0	0	0	12	12	12	12
TOTAL	48	48	39	40	12	12	99	100

Fuente: Base de datos

1.5. Edad gestacional y numero de extracciones sanguíneas

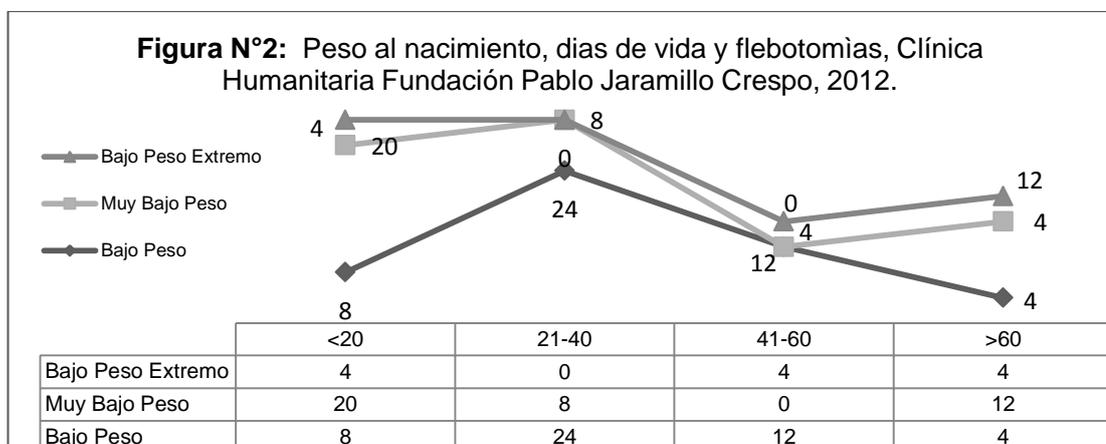
El diagnóstico de anemia en los prematuros con edad gestacional de 28-35sg al nacimiento con 31 a 60 días de vida fue de 40%, seguido del mismo grupo de prematuros con una edad menor de 30 días de vida en un 20%, y un 16% en niños con 61-90 días de vida, los prematuros con edad límite desde el nacimiento hasta >91 días de vida fueron diagnosticados de anemia solo en un 4%.



Fuente: base de datos

1.6. Peso al nacimiento y numero de extracciones sanguíneas

Durante el periodo de hospitalización se realizaron múltiples flebotomías, < 20 flebotomías 32%, de 21 a 40 extracciones el otro 32%, con 41 a 60 extracciones 16% y los prematuros con más de 60 extracciones sanguíneas se identificaron en el 20% de niños con anemia. Con relación al peso del prematuro al nacimiento y las extracciones sanguíneas el 48% de los niños presentaron un bajo peso, el 40% tuvo un muy bajo peso y el 12 % un peso bajo extremo. Según la edad gestacional el 12% niños con edad límite presentaron entre 1 a 40 extracciones sanguíneas, con edad gestacional intermedia el 76% fue sometido hasta 74 extracciones, y los niños con edad gestacional extrema el 12 % tuvieron de 1 hasta 74 extracciones.



Fuente: Base de datos

2. Características de la anemia

2.1. Nacimiento y anemia

La edad media de aparición de la anemia fue a partir de los 46 días de vida (38 sg corregidas) y con un peso medio de aparición a los 1500gr, con una moda de 45 días y 1470 gr de peso, presentando rangos de aparición desde el día 3 de vida (27 sg corregidas) y 620 gr de peso hasta los 130 días de vida (44 sg corregidas) y un peso máximo de 2560 gr.

Para la valoración inicial de la vitalidad del recién nacido, se utilizó el test de APGAR, al primer minuto los resultados fueron: a) Normal (puntaje ≥ 7) 72%, b) Depresión inicial leve (DIL: puntaje 5-6) 16%, pertenecen a este grupo prematuros por edades gestacionales intermedia y extrema al nacimiento, c) Depresión inicial moderada (DIM: puntaje 3-4) el 4% con prematuros de edad gestacional intermedia, y d) Depresión inicial grave (DIG: puntaje < 3) 8% con edades gestacionales límite e intermedia.

El APGAR a los 5 minutos fue: a) Normal en el 92%, y b) Asfisia inicial moderada el 8% (AIM: puntaje 3-4), en las edades gestacionales límite e intermedia.

2.2. Clínica y Diagnóstico

Los signos de la anemia fueron: palidez (30%), vómito (28%), insuficiencia respiratoria (14%), hipo actividad (12%), taquicardia (8%), hipotensión (6%) y soplo cardiaco (2%).

La Anemia fue de tipo normocítica, normocrómica, 88% y macrocítica hipercrómica 12%.

La determinación de hierro, transferrina, su saturación y ferritina, fueron normales en el 12%.

2.3. Flebotomías y anemia

El 74% de los pacientes sin anemia y el 10% de prematuros con diagnóstico de anemia se realizaron menos de 20 flebotomías, el 7% de pacientes con anemia presentaron de 21 a 40 flebotomías, el 4% de 41 a 60 flebotomías y más de 60 flebotomías el 5%. La razón con anemia y flebotomías en pacientes con anemia y sin anemia es de 2,8:1, con una correlación de Pearson de 1 (altamente significativa).

ANEMIA	N° DE FLEBOTOMÍAS									
	<20		21-40		41-60		>60		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Presente	10	10	7	7	4	4	5	5	26	26
Ausente	73	74	0	0	0	0	0	0	73	74
TOTAL	84	84	7	7	4	4	5	5	99	100

Fuente: Base de datos

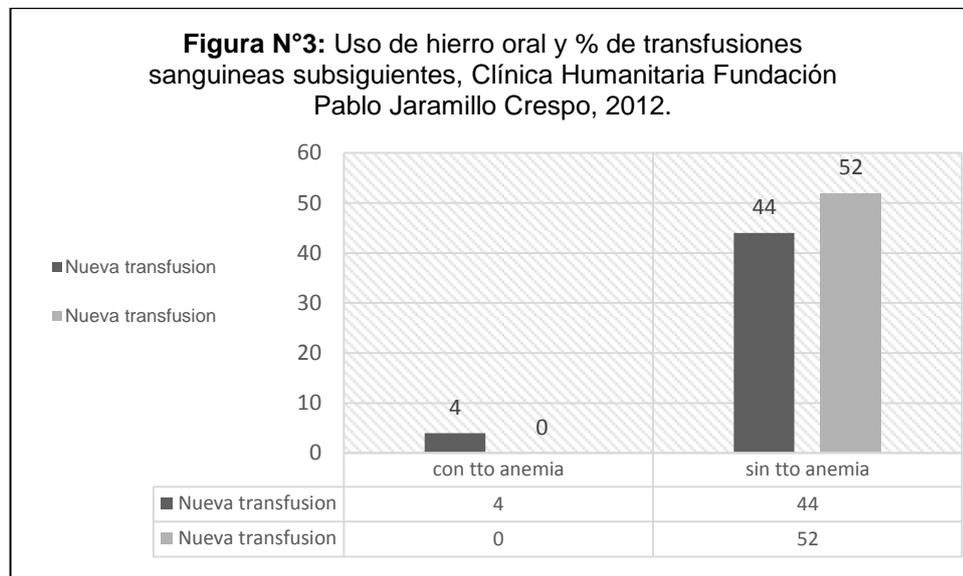
3. Tratamiento de la anemia

3.1. Tipo de tratamiento

El tratamiento utilizado fue: hierro 80%, ácido fólico 88%, complejo B y vitaminas 96%, proteínas 92%, y transfusión sanguínea 84%. Solo el 16% no recibió transfusión sanguínea.

3.2. Hierro oral, suplementos vitamínicos y transfusiones sanguíneas subsiguientes

A pesar del tratamiento con suplementos vitamínicos, hierro y proteínas luego de la primera transfusión sanguínea el 52% fue transfundido nuevamente inclusive por 5 ocasiones más, y no se transfundió un 44% que recibió tratamiento oral para la anemia, un 4% que no recibió ningún tratamiento oral para la anemia no necesitó una nueva transfusión sanguínea posteriormente.



Fuente: Base de datos

CAPÍTULO 3: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la Clínica Humanitaria se encontraron niños prematuros con edades gestacionales comprendidas entre 27 sg a 36,5 sg, que se correlacionan con los pesos al nacimiento, hallando inclusive micro prematuros (<1000gr) con largas estancias hospitalarias que llegaron hasta los 4 meses y medio, fueron sometidos a múltiples procedimientos necesarios en su momento para solventar las complicaciones propias de su prematuridad, que aseguraron su supervivencia.

Un cuarto de pacientes fueron diagnosticados de anemia en el área de neonatología de la Clínica Humanitaria, este valor es muy alto, considerando que la causa principal es por pérdidas sanguíneas (hemorragias, flebotomías, procesos infecciosos); en Cuba¹⁰ un 56% de prematuros presentaron anemia comparado con los datos en la Clínica Humanitaria con edades entre 27-35sg, significa que la realidad de la anemia en la Clínica Humanitaria es menor a la cubana que tiene mayor cantidad de niños prematuros con anemia, casi el doble de esta población, pero es similar al estudio de Colombia en el Hospital San Ignacio¹¹ y coincide también con un estudio en el Hospital Clínico Universidad de Chile, donde la incidencia de anemia en prematuros es del 27% en niños entre 25 -30 sg, 5% en niños de 31-36 sg¹² cuya causa principal es también la pérdida sanguínea del neonato, con la consecuente aparición de eritropenia, que se inicia en los pacientes entre la cuarta y sexta semana de vida, alcanzando su pico máximo entre los 2 y 3 meses; igualmente la baja de hemoglobina es paralela al descenso de los eritrocitos, que se relacionan con la flebotomías a las que se ven sometidos los pacientes.

La mayor cantidad de niños con anemia fue del sexo femenino en el 52% y el 48% fueron hombres, en los estudios cubanos existe una mayor frecuencia de prematuros de sexo masculino en contraposición con la presente investigación sin tener el sexo una relación directa sobre el desarrollo de esta patología, datos similares se encontraron en un estudio chileno sobre la prevalencia de la anemia en el prematuro.

El pico máximo de aparición de anemia (76%) fue en niños con edad gestacional entre 28-34,5sg con descenso progresivo en las edades entre 35-36,5sg y menores de 28sg que hacen un 24%. La mayoría de los niños con anemia presentaron bajo peso al nacimiento(2500-1500gr), que registra el 48%, seguido de prematuros con muy bajo peso (1000 – 1500gr) el 40% y con bajo peso extremo o microprematuros (<1000 gr) fue el 12%, el peso al nacimiento no es un factor de riesgo que influya directamente en el desarrollo de

¹⁰ López Negrín Yusleivy Milagros, Álvarez Tania Roig, "Anemia muy precoz del prematuro con peso \leq 1 500 gr prevalencia y factores asociados", La Habana Cuba, 2010, en línea: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

¹¹ Ruiz, G. Hospital San Ignacio, Guía de práctica clínica de la anemia, 2010, en línea: <http://www.husi.org.co/portafolioservicios/Guias%20de%20Practica%20Clinica/Unidad%20de%20Neonatalog%C3%ADa/GUIAS%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20U.R.N.%20-%202010%20-20PDF/GUIA%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20ANEMIA%20DE%20LA%20PREMATUREZ%20-2010%20-%20PDF.pdf>

¹² García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

anemia, más bien va de la mano con la edad gestacional que es la responsable directa de la anemia.

El APGAR al primer minuto no tiene relación con el desarrollo de anemia en el prematuro, y la mayoría de niños presentaron un valor normal, en contraposición el APGAR a los 5 minutos fue normal en el 92%, y el 8% presentó asfixia inicial moderada, es un factor de riesgo que se asocia a anemia al acompañarse de otras patologías como problemas respiratorios, sépticos o hemorrágicos.

Factores de riesgo

La supervivencia de los glóbulos rojos en recién nacidos a término es de aproximadamente 60 a 80 días, pero disminuye a medida que disminuye la edad gestacional a un rango de 45 a 50 días en neonatos de muy bajo peso al nacer (EBPN <1000 g), por tanto la corta vida de los eritrocitos contribuye a la gravedad de la anemia¹⁰ éste es uno de los factores de riesgo que influyen en los prematuros para el desarrollo de anemia en su vida posnatal, el valor de hematocrito inicial encontrado en los niños prematuros conforme avanzan los días de vida va decreciendo paulatinamente y, este acontecimiento se presenta con mayor frecuencia (40%) en niños con 1000 -2500gr de peso al nacimiento y 30-34,6sg quienes desarrollaron anemia durante los primeros meses de vida y, aquellos con similar edad gestacional pero con menor peso al nacimiento (<1000gr) desarrollaron anemia en el 36%, los dos grupos anteriores juntos representan el 75% de casos de niños prematuros con diagnóstico de anemia, le siguen en frecuencia aquellos prematuros menores de 30 sg y con pesos menores a 1000gr en el 12%, demostrándose que a menor edad gestacional mayor es la frecuencia de anemia en el paciente, con la siguiente interpretación: la edad gestacional y la anemia son inversamente proporcionales, a menor edad gestacional del paciente al nacimiento mayor es el riesgo de anemia, siendo similar a los datos indicados en los estudios chilenos, cubanos y colombianos, que estipulan lo siguiente: a menor peso al nacer (<1000 g) y edad gestacional (<30sg) aumenta la incidencia de anemia de la prematuridad y le siguen en orden de frecuencia los neonatos con peso inferior a 1 250 g.

Los prematuros de la Clínica Humanitaria que al nacer tuvieron entre 27-35sg con 1 a 4 meses de vida fueron diagnosticados de anemia en el 60% y aquellos con estancia hospitalaria menor al mes de vida fue diagnosticado únicamente en un 20% de anemia, los prematuros extremos fueron los que tuvieron mayor estancia hospitalaria, claro está por su peso y las complicaciones de la prematurez que se sumaron (sepsis, patologías respiratorias, hemorragias), por ello fueron necesarios más estudios y exámenes complementarios que implican más extracciones sanguíneas, disminuyendo el hematocrito y posteriormente incrementando la necesidad de transfusiones sanguíneas, comprobándose nuevamente que la edad gestacional y las patologías asociadas del paciente influye directamente en el desarrollo de anemia, la anemia del prematuro y la sepsis tienen una correlación de Pearson altamente significativa con resultado de $p=1$.

Las patologías maternas como amenaza de aborto, óbito gemelar, hipertensión gestacional y amenaza de parto prematuro se presentaron en el 11% en prematuros con anemia y, la

mitad en aquellos que no presentaron anemia, el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera fue encontrado en un 5% como patología asociada en los prematuros con anemia; los prematuros con estas patologías maternas asociadas tienen mayores probabilidades de desarrollar anemia en un 50% más que aquellos que no presentaron este factor de riesgo y, en último lugar se encontró a la placenta previa en un 1% tanto en prematuros con y sin anemia, lo que nos indica que no es representativa en el desarrollo de la misma, el 93% de prematuros sin anemia y solo el 8% de prematuros con anemia no tenían patologías maternas asociadas, la placenta previa y el desprendimiento placentario pueden causar anemia neonatal.¹⁵

El neonato puede ser también portador de diversas enfermedades que ocasionan pérdidas sanguíneas en menor o mayor medida y, se asocian de forma directa en la producción de anemia neonatal, dentro de éstas encontramos en un 5% hemorragia intestinal, en un 4% hemorragias intracraneales y poliglobulia solo en el 1%. Las hemorragias pulmonares o digestivas por sí solas generan cuadros anémicos severos¹⁵, el 15% de prematuros con anemia no presentó ninguna patología y el 100% de prematuros sin anemia estuvieron exentos de hemorragias durante su período de hospitalización, este es otro factor de riesgo que al estar presente perpetúa la enfermedad, debido a que no se observaron casos de anemia en los niños libres de dichas enfermedades.

Otro factor que influye en la anemia del prematuro es la extracción sanguínea, para determinar gases sanguíneos, sobre todo a través de la arteria umbilical, que es la vía más importante de pérdida de sangre por flebotomía, relacionado con patologías graves de origen respiratorio e infeccioso que requieren determinación constante de éstos parámetros para la valoración y terapéutica, en la Clínica Humanitaria la mayoría de los neonatos con anemia presentaron enfermedades graves (Enfermedad de Membrana Hialina, Sepsis, Enterocolitis Necrotizante), que requirieron extracciones sanguíneas frecuentes para gasometría y biometría hemática, PCR, PCT; en un estudio realizado en Pekín se encontró que los pacientes más críticos fueron observados en el grupo con anemia, al compararlos con un grupo control (33,3% frente a 9,85; $p < 0,01$); existen muchas otras patologías que por diferentes mecanismos ocasionan una disminución de glóbulos rojos, hemoglobina y hierro, la principal es un cuadro infeccioso encontrado en el 77% de pacientes anémicos, siendo este un factor importante para el desarrollo de anemia en el paciente, y en el prematuro ocasiona mayor impacto al asociarse a los déficits fisiológicos que presenta por su edad, peso y edad gestacional al nacimiento, complicando mucho más su patología de base y prolongando por ende el periodo de hospitalización, siendo necesario concomitantemente la realización de exámenes de laboratorio complementarios, encontrándose relación directa con las patologías graves y procesos infecciosos en el desarrollo posterior de anemia, datos similares fueron encontrados en los pacientes de la Clínica Humanitaria y en un estudio en Cuba¹³ que se analizó la asociación entre los

¹³ López Negrín Yusleivy Milagros, Álvarez Tania Roig, "Anemia muy precoz del prematuro con peso $\leq 1\ 500$ gr prevalencia y factores asociados", La Habana Cuba, 2010, en línea: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

procesos infecciosos y la anemia muy precoz se observó que los recién nacidos con alguna morbilidad grave tuvieron 2,44 veces más probabilidad de presentar anemia muy precoz que los que no tuvieron enfermedades graves, la probabilidad en esta investigación es de 1 ($p=0,05$) que significa que es altamente probabilístico, estableciéndose una correlación de Pearson en la Clínica Humanitaria altamente significativa ($p=1$) entre sepsis y anemia, que coincide con el estudio cubano.

La OMS ha encontrado una relación directa entre la anemia materna y del neonato; la anemia en mujeres gestantes (hemoglobina <11 g/dl), se asocia con trastornos del embarazo, mortalidad materna, prematuridad, bajo peso al nacer, afecciones del recién nacido y mortalidad perinatal, no se encontró anemia en este grupo, este factor no fue representativo en el desarrollo de la patología en la Clínica Humanitaria, porque ninguna madre presentó anemia durante la gestación y el 100% de las gestantes recibieron aporte de hierro y vitaminas durante el embarazo, éste dato debió influenciar en la ausencia de anemia materna, éste parece ser el motivo de los valores encontrados, datos similares presenta el estudio de Cuba donde no se encontró asociación entre anemia materna cercana al parto y anemia muy precoz de la prematuridad, la correlación que se establece entre este hallazgo materno y anemia de la prematuridad, en estudios chilenos, cubanos y colombianos, es con las formas más tardías que tienen entre sus mecanismos de producción la disminución de las reservas de hierro neonatal.¹⁴

Características de la anemia

Los signos clínicos fueron: palidez de tegumentos, de mucosas bucofaríngeas y conjuntivas palpebrales, en algunos de ellos hepatomegalia y esplenomegalia muy discreta.¹⁵ Datos similares se encontraron en la Clínica Humanitaria la mayoría de los pacientes se mostraron asintomáticos en el 72%, el restante 28% presentó sintomatología variada e inespecífica como: palidez (30%), vómito (28%), signos de insuficiencia respiratoria (14%), hipo actividad (12%), taquicardia (8%), hipotensión (6%) y soplo (2%), estos signos y síntomas resultan generales y no son patognomónicos de anemia, se pueden encontrar estas manifestaciones en diversas patologías que no cursan con anemia como en procesos infecciosos, metabólicos, neurológicos, etc.

Un 88% de pacientes presentaron anemia normocítica, normocrómica, lo que indica pérdida sanguínea y anemia aguda, solo el 12% fue macrocítica hiperocrómica, asociada a déficit de hierro y vitaminas.

El 12% se realizó exámenes de hierro, ferritina, y transferrina con resultados normales, a pesar que los prematuros no poseen completos sus depósitos de hierro no se evidenció alteración con este mineral, siendo anulada la ferropenia como la causante de la anemia en el paciente prematuro.

¹⁴ López Negrín Yusleivy Milagros, Álvarez Tania Roig, "Anemia muy precoz del prematuro con peso ≤ 1 500 gr prevalencia y factores asociados", La Habana Cuba, 2010, en línea: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

¹⁵ Delgado Carlos, "ANEMIA DEL PREMATURO", Revista Médica Hondureña, en línea: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1953/pdf/Vol21-2-1953-3.pdf>

En un estudio estadounidense 40 prematuros de bajo peso al nacer presentaron concentraciones medias de hemoglobina en decremento con disminución de 18,2 g/dl (Hto 55%) en el nacimiento hasta valores de 9,5 g/dl (Hto 28,5%) a las seis semanas de edad, los valores de 7 a 8 gr/dl (Hto 21-24%) eran comunes incluso en la ausencia de pérdidas por flebotomía significativos, con promedio de 21% en los recién nacidos con un peso al nacer de menos de 1000 g, y 24% en niños con peso al nacer entre 1000 y 1500 gr, valores semejantes fueron encontrados en la Clínica Humanitaria, a excepción del pico máximo que fue de 73% de hematocrito que requirió lactatoféresis, posteriormente los rangos de hematocrito evidenciados en niños prematuros con anemia fueron de 24-31%, inicialmente los niños de la Clínica Humanitaria tuvieron valores de Hto normales presentando posteriormente un decremento paulatino conforme aumentaban los días de vida, las extracciones sanguíneas y las complicaciones propias de la prematurez.

Las causas encontradas en el estudio de Chile son: en primer lugar anemia del prematuro en el 75%, el 6% no se encontró causa, el 5% fue secundaria a hemorragia pulmonar, el 3% por pinzamiento precoz y posquirúrgica y el 1,6% debido a hemorragia digestiva, déficit en la producción, sepsis, y otras causas,¹⁶ similares valores fueron encontrados en la Clínica Humanitaria con relación a la anemia de la prematuridad, pero además un gran porcentaje de pacientes desarrollaron anemia debido a las extracciones sanguíneas.

Extracciones sanguíneas

Las flebotomías resultan una práctica necesaria pero contraproducente si se realiza en exceso, durante el periodo de hospitalización en la Clínica Humanitaria se realizaron hasta 74 flebotomías en algunos prematuros, el 32% de pacientes se sometieron a menos de 20 extracciones sanguíneas y el 56% tuvieron >20 extracciones sanguíneas, datos que se registraron en prematuros con diagnóstico de anemia, aquellos que no desarrollaron anemia tuvieron menos de 18 flebotomías en el 100%, este procedimiento cuando es realizado en exceso es productor de anemia en niños pre término, por esta razón se han desarrollado técnicas de micro extracciones para disminuir la cantidad de sangre extraída para los exámenes de laboratorio.

El peso no tiene relación directa con el número de flebotomías y anemia, más bien se relacionan directamente los procesos infecciosos y complicaciones de la prematurez que incrementan la necesidad de estudios de laboratorio y por ende aumentan las flebotomías ocasionando una disminución progresiva de la masa eritrocitaria y de hemoglobina produciendo como resultado final la anemia.

La edad gestacional también cumple su papel en la anemia, el 76% de pacientes con edades entre 30 a 34,5 sg presentaron una mayor frecuencia de extracciones sanguíneas y los prematuros extremos (<30sg) presentaron el 12%, a pesar de este valor este grupo fue el de mayor estancia hospitalaria y con complicaciones asociadas junto con los niños de edad gestacional intermedia. Las principales causas de anemia en los pre términos son: a)

¹⁶ Valenzuela, p. Anemia neonatal, Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile, 2001, en línea: http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deploy/24.pdf

extracción repetida de exámenes, b) menor producción de eritropoyetina y c) mayor tasa de metabolismo de eritropoyetina. En el pre término la eritropoyetina es producida principalmente en el hígado (en el mayor es en el riñón) y éste responde menos al estímulo de la anemia y de la hipoxemia. Los pre términos tienen un mayor metabolismo de la eritropoyetina por lo que sus niveles disminuirían más aún.¹⁶ Si sumamos a este normal acontecimiento mayor cantidad de sangre extraída, la vida media de los eritrocitos, carencias en los depósitos y nutricionales tenemos como resultado final la anemia.

Los bebés prematuros con frecuencia desarrollan una anemia inicial que se debe principalmente a la pérdida de sangre iatrogénica debida a la flebotomía para análisis de sangre, el volumen de la pérdida de sangre aumenta con la gravedad de la enfermedad y la disminución de la edad gestacional; en Honduras se demostró que la extracción excesiva de sangre para los estudios de laboratorio contribuyó a la pérdida de sangre iatrogénica por 2 a 4 ml/kg por semana,¹⁷ como valor aproximado en la Clínica Humanitaria se obtuvo de 3 a 5 ml/kg extraídos de sangre, coincidiendo los datos entre las dos entidades.

En un estudio estadounidense las pérdidas por flebotomías aumentaron a medida que disminuye la edad gestacional y el aumento de severidad de la enfermedad y dieron lugar a un aumento de las necesidades medias de transfusión de sangre en la NICU con el mayor volumen de la pérdida de sangre,¹⁸ los datos enunciados son similares a los encontrados en la Clínica Humanitaria.

La tendencia al número de extracciones sanguíneas es al alza mientras menor es la edad gestacional del paciente, el grupo de prematuros que no tuvieron anemia fueron sometidos a menos de 18 extracciones durante su hospitalización en contraposición los prematuros con anemias se sometieron a más de 60 extracciones sanguíneas, siendo este un factor determinante en el desarrollo de la patología y pese a la primera transfusión sanguínea en la mayoría de los casos fue necesaria una segunda hasta una quinta transfusión para lograr una masa eritrocitaria normal en el paciente prematuro, indispensable para el alta del paciente.

Datos confirmados con una razón de 2,8:1 entre el desarrollo de anemia y flebotomías en pacientes con anemia y sin anemia y la correlación de Pearson de 1 (altamente significativo), existe por tanto una alta correlación entre la anemia y las extracciones sanguíneas que superen un número de 20.

Las extracciones de sangre se requieren de forma periódica en los neonatos prematuros, críticamente enfermos. Un mililitro de sangre representa 1 % del total del volumen de sangre, en especial, en los neonatos pre término; entre 8 y 10 ml de sangre en un recién nacido con peso inferior a 1 500 g, constituye el 8 % del volumen de sangre total. Este es el factor más determinante que se le atribuye al desarrollo de la anemia muy precoz de la prematuridad. En la Clínica Humanitaria se encontró que las extracciones sanguíneas en los

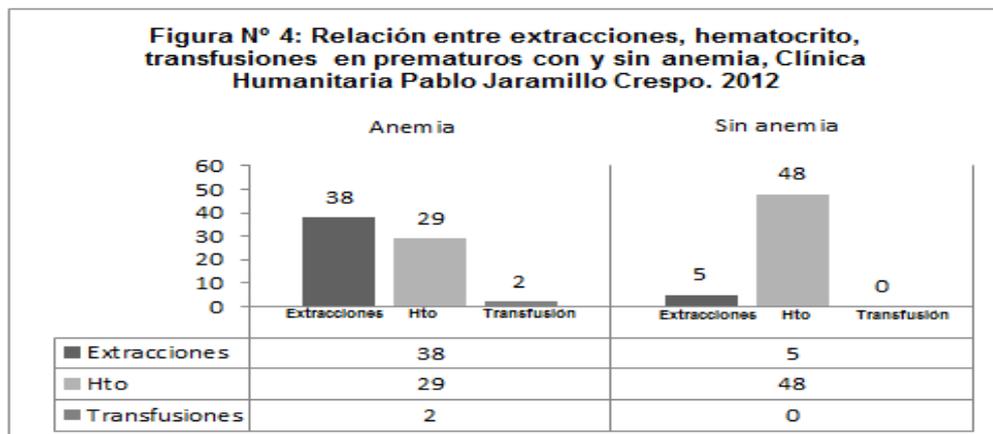
¹⁷ García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

¹⁸ García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

niños representan entre un 15 a 20 ml/kg al mes corroborándose los datos encontrados con la última actualización del Up to date.

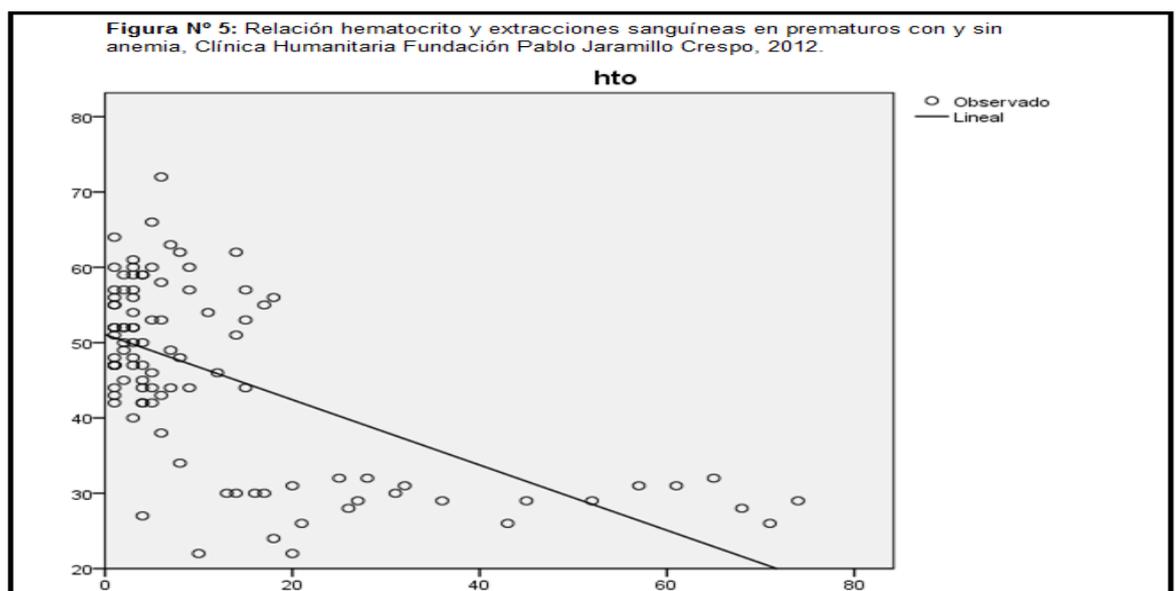
En un estudio realizado en Pekín se encontró que las extracciones entre 5 y 10 mL/kg incrementan el riesgo de anemia 5,33 veces y las mayores de 10 mL/kg 4,5 veces (RP 5,3333; IC 95 % 1,4739-19,2988 y RP 4,5000; IC 95 % 1,1254-17,9930 respectivamente), en la Clínica Humanitaria se extrajo hasta 20ml/kg en promedio, resultando similar a los datos encontrados en Pekín y Cuba.

A más flebotomías menor es el hematocrito de prematuro y esto ocasiona un mayor número de transfusiones sanguíneas para recuperar la eritropenia originada por las flebotomías que son necesarias pero tienen su consecuencia.



Fuente: Base de datos

La regresión observada indica que el hematocrito es inversamente proporcional a las flebotomías (tendencia lineal $p > 0,05$ altamente probabilístico), a más extracciones menor es el hematocrito que como se observa en la gráfica, el hematocrito fue normal al momento del nacimiento y conforme se fueron realizando más exámenes (+flebotomías) disminuyó paulatinamente.



Fuente: Base de datos

Tratamiento

Se mencionó que existe un tratamiento no farmacológico que es beneficioso o protector para la anemia como es el tiempo del pinzado del cordón umbilical, cuando es temprano aumenta el riesgo de anemia y deficiencia de hierro en los primeros meses, un estudio argentino de UNICEF determinó 2 grupos; a) pinzamiento precoz de cordón umbilical a los 15 segundos, y b) pinzamiento tardío de cordón al minuto o a los tres minutos, se demostró que el pinzamiento tardío del cordón umbilical aumentó el hematocrito durante las primeras seis horas de vida dentro de los rangos fisiológicos y no causó ningún riesgo para los recién nacidos o sus madres, además, el pinzamiento tardío del cordón umbilical disminuyó significativamente la incidencia de anemia neonatal, en una segunda fase del estudio clínico se evaluó la hemoglobina y la ferritina en neonatos de seis meses de vida y se observó que los niveles de ferritina sérica eran significativamente más elevados en el grupo con pinzamiento tardío del cordón umbilical, incluso después del control de las variables de confusión.¹⁹ El pinzamiento del cordón entre 30 y 60 sg disminuye la necesidad de transfusiones, un estudio realizado en la Universidad de Iowa y en Los Ángeles (EE.UU.) mostró que puede ser hasta después de pasados los 3 min de vida, sin efectos perjudiciales, no se encontraron datos sobre los tiempos de pinzado de cordón en la Clínica Humanitaria, lo que dificulta la comparación del tiempo del pinzado del cordón y su relación con la anemia, pero en muchos casos en los niños prematuros que requieren reanimación inmediata y durante la recepción se ha observado que el pinzado es menor a un minuto, lamentablemente no se encontraron tiempos del pinzado del cordón en la historia clínica de los pacientes, dato fundamental para valorar éste parámetro como factor protector de anemia, esta práctica es recomendada y debería ser aplicada en la Institución, siempre y cuando las condiciones del neonato y de la madre lo permitan.

Los bajos niveles de otros nutrientes, como la vitamina B12 o ácido fólico, no parecen contribuir a la anemia neonatal. En un ensayo estadounidense aleatorizado, la combinación de ácido fólico, vitamina B12, hierro y EPO en comparación con el tratamiento de control mejoró la oportunidad del niño EBPN de transfusión sanguínea (38 frente a 5 por ciento).²⁰ En las madres gestantes y en los prematuros de la Clínica Humanitaria fue oportuno y acertado el aporte nutricional, pese al estado crítico de algunos neonatos.

Los investigadores cubanos reportan que la edad gestacional es inversamente proporcional a la incidencia de anemia de la prematuridad, principalmente en los neonatos nacidos con menos de 30 semanas, los cuales reciben en promedio 4 transfusiones durante el primer mes de vida, mientras que, desde las 35 semanas en adelante la tasa de transfusión por paciente debido a anemia es muy baja,²¹ datos que coinciden completamente con la presente investigación.

¹⁹ OMS, Pinzamiento precoz versus pinzamiento tardío del cordón umbilical en neonatos prematuros http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/es/

²⁰ García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

²¹ López Negrín Yusleivy Milagros, Álvarez Tania Roig, "Anemia muy precoz del prematuro con peso \leq 1 500 gr prevalencia y factores asociados", La Habana Cuba, 2010, en línea: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

En un estudio de la AEPED se revisaron 23 estudios con 2.074 neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional y pesos comprendidos entre 401 y 1.800 g. La eritropoyetina (EPO) se administró de forma intravenosa, subcutánea o como combinación de ambas durante el ingreso del paciente, con una dosis que varió entre 70-2.100, el resultado principal (en 16 estudios, 1.825 neonatos), se encontró una reducción estadísticamente significativa en la necesidad de una o más transfusiones sanguíneas cuando se administró EPO, sin especificar la dosis utilizada (RR: 0,8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,75- 0,86]; RD: -0,13 [IC 95%: -0,17 a -0,09]; NNT: 8 [IC 95%: 6-11]). La administración precoz de EPO disminuye la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y el número de donantes al que cada recién nacido está expuesto. Además, se suma el hallazgo del incremento estadísticamente significativo de RP grave, por lo que el uso precoz de la EPO no está recomendado en función de los estudios actuales. El tratamiento tardío con EPO no presenta un efecto adverso a corto plazo significativo. Los niveles plasmáticos de EPO en neonatos son inferiores a los de los niños de otras edades.²² En la Clínica Humanitaria no se estipula en el tratamiento el uso de la eritropoyetina, que podría ser una alternativa terapéutica evaluando en cada caso sus perjuicios y beneficios, como el mayor riesgo de retinopatía del prematuro (RR 1,18, 95 % 0,99-1,40).²³

Las conductas terapéuticas de la anemia están determinadas principalmente por los siguientes factores²⁴: estado de la volemia, tipo de anemia, patología concomitante.

Hipovolemia: las pérdidas en el recién nacido pueden ser tan súbitas y de tamaño tan grande, que en un primer momento el hematocrito puede estar dentro de rangos normales y el neonato presentar síntomas de pre shock o shock evidente. Debe tratarse en primer lugar con reposición de volumen y posteriormente con sangre o glóbulos rojos. Deberá reponerse un volumen entre 20 y 30ml por kg de peso en las primeras horas luego de realizado el diagnóstico, usando soluciones salinas, este tipo de medidas no fueron necesarias en los niños de la Clínica Humanitaria.

Según tipo de anemia²⁷:

Anemia de curso sub agudo: es la típica anemia del prematuro en que se combina la repetición de las extracciones de sangre con la falta de respuesta eritropoyética del neonato. La administración de eritropoyetina recombinante humana permite una mejoría significativa del hematocrito y disminuye el uso de las transfusiones. Se propone el uso de 200 U/kg tres veces por semana vía sub cutánea durante 6 semanas, acompañada de hierro 3mg/kg/día que puede aumentarse a 6 mg al estar con alimentación completa enteral, en la Clínica Humanitaria el aporte de hierro es adecuado pero no se está administrando eritropoyetina, es una medida que debería ser considerada, debido a que disminuye el número de transfusiones sanguíneas a largo plazo.

²² Melgar Bonis A, Evidencias en Pediatría, "¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros?", 2008, es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, en línea: <http://evidenciasenpediatria.es/files/41-10457-RUTA/%C2%BFDebemos%20seguir%20utilizando%20la%20eri%20.pdf>

²³ García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

²⁴ Valenzuela, p. Anemia neonatal, Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile, 2001, en línea: http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deploy/24.pdf

Anemia de curso rápido o estado concomitante con otras patologías: según la edad y estado del neonato debe garantizarse una cantidad de hemoglobina operante. Hay que recordar que la finalidad de la transfusión es devolver al enfermo su capacidad de transporte y oferta de O₂ a los tejidos. La oferta de O₂ depende del contenido de O₂ arterial por el débito cardíaco. El consumo varía mucho dependiendo de los tejidos y las circunstancias del paciente. En la Clínica Humanitaria varios casos fue necesaria la transfusión sanguínea pero se deben tomar medidas y considerar otras opciones porque las transfusiones han sido excesivas en muchos pacientes aunque necesarias.

No habría indicación de transfusión en los pre término sanos asintomáticos. El aporte de sangre por transfusión debe ser extremadamente cuidadoso por las implicancias infecciosas, hematológicas y de costo que incluye, este parámetro se ha considerado adecuadamente en algunos pacientes de la Clínica Humanitaria que con aporte nutricional y de hierro + vitaminas fue posible mejorar aunque más lentamente los valores de hematocrito. El 80% de pacientes recibió suplemento de hierro (sulfato ferroso) durante su periodo de hospitalización, el 88% recibió ácido fólico y el 96% recibió complejo B y vitaminas a un valor similar recibió proteínas, se nota una marcada diferencia en los medicamentos que fueron usados por vía parenteral entre los de vía oral, debido a que las condiciones del neonato no siempre permitían el uso de la vía oral como opción por este motivo su porcentaje es menor comparado con el complejo B, y proteínas que son de uso parenteral también, el aporte proteico y de vitaminas fue acertado y oportuno.

Las transfusiones sanguíneas no son inocuas. Aunque actualmente se trata de un procedimiento bastante seguro, existe un riesgo de transmisión de infecciones virales, sobrecarga de líquidos, alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-base.

El porcentaje de transfusión sanguínea es muy alto, el 84% de pacientes recibió transfusiones sanguíneas como tratamiento de la anemia, además, llama la atención que fue necesaria más de una transfusión llegando hasta inclusive por 5 ocasiones, el 52% del valor inicial de prematuros transfundidos recibió transfusiones sanguíneas subsecuentes durante su estancia hospitalaria e inclusive un grupo fue sometido a esta práctica para poder ser dado de alta. Estos datos son alarmantes debido a que estos pacientes se encontraban con suplementos de hierro y vitaminas en el 44%, siendo ineficaz esta terapia y haciendo uso de la transfusión que como bien sabemos tiene riesgos para el paciente, una fortaleza de la Clínica Humanitaria es que se siguen las recomendaciones internacionales para las transfusiones sanguíneas en los pacientes y se toman las medidas necesarias para disminuir sus complicaciones, pero llama la atención el alto número de transfusiones que fueron necesarias en los pacientes para la recuperación del hematocrito en el prematuro.

Medidas de prevención y recomendaciones

Se recomienda el pinzamiento tardío de cordón (> 30sg o hasta que deje de latir) debido a que se ha observado hay un menor número de casos de niños con anemia y en el prematuro disminuye el número de transfusiones sanguíneas.

El aporte de hierro debe ser lo suficientemente precoz como para no producir trastornos digestivos y contribuir a reforzar los depósitos oportunamente. Los nacidos pre término tienen reservas de hierro muy escasas y, si tienen un rápido crecimiento pueden caer en hipocromía en forma temprana. Para el pre término, un esquema propone el uso de 2 a 4 mg de hierro elemental por kg de peso desde el momento en que se duplique el peso del niño o cuando complete 38 semanas de edad gestacional corregida.²⁵ Los bebés que reciben fórmula fortificada con hierro necesitan un suplemento adicional.²⁶ Los suplementos de hierro reduce la anemia por deficiencia de hierro.

Las muestras de sangre se debe limitar a las pruebas esenciales, y se deben implementar micro técnicas para los exámenes de laboratorio, de ésta forma se minimiza la pérdida de sangre, evitando los exámenes innecesarios y así reducir la pérdida de sangre iatrogénica.²⁶

La transfusión de glóbulos rojos es el tratamiento más eficaz y rápido en la anemia del prematuro, pero es una medida temporal y está asociado con riesgos de infección y enfermedades de transmisión, la enfermedad de injerto contra huésped, y los efectos tóxicos de los anticoagulantes o conservantes. Se realiza cuando el nivel de anemia se vuelve sintomático o que afecta la administración adecuada de oxígeno. Las directrices para la transfusión de glóbulos rojos se basan en el hematocrito del paciente (hemoglobina), su necesidad de asistencia respiratoria, y la presencia de síntomas compatibles con anemia (por ejemplo, taquicardia, falta de aumento de peso, aumento de la necesidad de oxígeno suplementario, o el aumento de los episodios de apnea o bradicardia), se debe estandarizar los conceptos para la transfusión sanguínea y se recomienda que semanalmente se reponga el volumen perdido con las extracciones y para evitar problemas de infecciones por la transfusión se puede optar por un donante único que sea investigado meticulosamente, fraccionando el paquete globular para poder ser utilizado en el momento que se necesite.

Es un imperativo registrar en la Clínica el tiempo en el que se realizó el pinzamiento de cordón para estudios posteriores y conocer su repercusión en la presentación de la anemia en el recién nacido y en el prematuro, en esta investigación no se encontró este dato y puede ser determinante como factor protector en los pacientes recién nacidos y mucho más en los prematuros.

De igual manera es importante registrar todos los procedimientos, cantidad de extracciones sanguíneas en cada paciente, complicaciones y detalles referentes al neonato para tener una base de estudio sobre casos de anemia u otras enfermedades que puedan presentar los recién nacidos.

²⁵ Valenzuela, p. Anemia neonatal, Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile, 2001, en línea: http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deploy/24.pdf

²⁶ García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea: http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

ANEXOS

Anexo N°1: Valores de hemoglobina según peso del niño

Edad	Peso de nacimiento			
	< 1.000 g	1.001-1.500 g	1.501-2.000 g	> 2.000 g
Nacimiento	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)
24 horas	19,3 (15,4)	18,8 (14,6)	19,4 (15,6)	19,3 (14,9)
2 semanas	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
1 mes	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
2 meses	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
3 meses	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Fuente: Archivos Argentinos Pediátricos 2009;107(4):353-361

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

Anexo N°2: Indicaciones de transfusión sanguínea

Tabla IV. Indicaciones de transfusión
<p>Hematocrito < 20% (Hb < 6) en:</p> <ul style="list-style-type: none"> RN asintomático pero reticulocitos <100.000/mm³. En anemia hemolítica postisoimmunización, aunque asintomático (ver pauta de Isoimmunización).
<p>Hematocrito < 30% (Hb < 9) y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FiO₂ en cabezal <35% • FiO₂ en cabezal <30% pero <24h vida o <72h vida en <1000 g. • CPAP o VM con MAP <6 cmH₂O. • Crisis de apnea y bradicardia (>9 en 12h ó 2 en 24h que requieren ambú), en tratamiento correcto con metilxantinas. • Taquicardia >180 lat/min ó taquipnea >80resp/min en las últimas 24 h. • Incremento peso <10g/d, 4 d (con ingesta calórica >100Kcal/Kg/d). • Intervención quirúrgica.
<p>Hematocrito < 35% (Hb < 11) y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FiO₂ en cabezal > 35%. • FiO₂ en cabezal <35 % pero <24h de vida o <72 h vida en <1000g. • CPAP o VM con MAP > 6-8 cmH₂O. • Sepsis, ECN, ductus sintomático, displasia broncopulmonar.
<p>Hematocrito <40 (Hb <13) y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FiO₂ en cabezal <40% pero <24h vida o <72h vida en <1000g.
<p>En shock hipovolémico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusión inmediata, independientemente del valor de hematocrito. • Antes extraer sangre para analítica (mientras no llegue la sangre, profundir suero fisiológico para restitución de volumen). • Cantidad: 10-20 mL/Kg en 30-60 minutos (según la rapidez de la pérdida y la edad gestacional: reposición más lenta cuanto más prematuro). <p>Vía: vena umbilical.</p>

Fuente: AEPED, anemia neonatal²⁷

²⁷ Arca G. "Anemia Neonatal", Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona, Asociación Española de Pediatría, 2008, en línea: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>

²⁸ Arca G. "Anemia Neonatal", Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona, Asociación Española de Pediatría, 2008, en línea: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>

Anexo N°3: Cálculo de la cantidad de sangre (cc) para transfusión sanguínea²⁸

El cálculo de la cantidad a pasar puede hacerse según el esquema siguiente

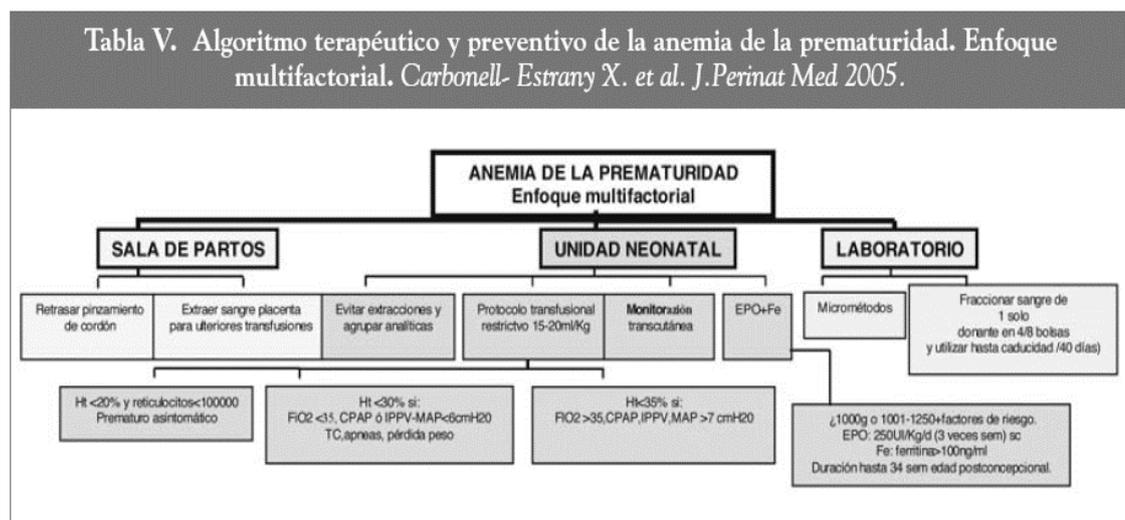
Cálculo de la deuda de Hb.

Volemia x kg	Volemia según nomograma	85	
Hto. actual	lo encontrado	30%	9,7g/dL
Hto. Deseado	lo deseado	40	13g/dL
Deuda de Hb	deseado – encontrado		3,3g
Deuda por kg	Deuda x volemia por kg / 100		2,8g/kg

Anexo N°4: Riesgos y efectos de la transfusión sanguínea²⁸

<p>Los riesgos de la transfusión son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sobrecarga de volumen, • la hemólisis, • la sensibilización a antígenos eritrocitarios, • la hiperpotasemia, • la enfermedad injerto-contra-huésped, • las infecciones (virus) 	<p>Los efectos de la transfusión son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento del hematocrito • aumento del transporte de oxígeno • aumento de hierro • disminución de la capacidad regenerativa de la médula ósea (supresión de la EPO endógena y de la producción eritropoyética).
--	---

Anexo N°5: Algoritmo de manejo de la anemia en el prematuro.²⁸



BIBLIOGRAFIA

Arca G. "Anemia Neonatal", Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona, Asociación Española de Pediatría, 2008, en línea: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>

Baptista González Héctor Alfredo, Zamorano Jiménez Clara Aurora, "ANEMIA DEL PREMATURO", Rev Hematol Mex 2011, en línea:
<http://www.nietoeditores.com.mx/download/hematologia/suplemento/SUPLEMENTO1,2011/Hematologia%20supl%201/Hemato.%20supl%201.16%20ANEMIA%20PREMATURO.pdf>

Castillo S. Rut, León Ma. Elena, Morales Maritza, "Tratamiento de la anemia del prematuro" 2012, México D.F. en línea:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/540_GPC_Anemiadelprematuro/GER_AnemiaPrematuro.pdf

Delgado Carlos, "ANEMIA DEL PREMATURO", Revista Médica Hondureña, en línea:
<http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1953/pdf/Vol21-2-1953-3.pdf>

Ordóñez, Ó. Anemia (I): Concepto y diagnóstico, Artículos de análisis, en línea:
http://www.economiadelasalud.com/ediciones/54/08_pdf/anemia.pdf

García, J. La anemia de la prematuridad, Up to date, 24 de julio 2013, en línea:
http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity?source=search_result&search=anemia+en+el+prematuro&selectedTitle=1~150

Gómez Diana, "Prevención de anemia en prematuros: Transfusiones con eritropoyetina", Hospital de San José, 2006-2008, en línea:
<http://repertorio.fucsalud.net/repertorio/pdf/vol18-02-2009/120-125.pdf>

Ianicelli Juan Carlos, "Prevalencia de anemia en lactantes menores de 6 meses asistidos en un centro de atención primaria de la ciudad de La Plata", 2012, Arch Argent Pediatr 2012, en línea: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v110n2/v110n2a07.pdf>

López Negrín Yusleivy Milagros, Álvarez Tania Roig, "Anemia muy precoz del prematuro con peso \leq 1 500 gr prevalencia y factores asociados", La Habana Cuba, 2010, en línea:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

Martínez Neira Digna Cristina, "Anemia en el embarazo, relación con productos prematuros y de bajo peso al nacer", Hospital de la Policía Quito, 2008-2010, en línea:
<http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/696>

Melgar Bonis A, Evidencias en Pediatría, "¿Debemos seguir utilizando la eritropoyetina en los grandes prematuros?", 2008, es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, en línea:

<http://evidenciasenpediatria.es/files/41-10457-RUTA/C2%BFDebemos%20seguir%20utilizando%20la%20eri%20.pdf>

OMS, Pinzamiento precoz versus pinzamiento tardío del cordón umbilical en neonatos prematuros, en línea

http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/es/

Pediatría, Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría, 2010, Estado nutricional de embarazadas en el último mes de gestación y su asociación con las medidas antropométricas de sus recién nacidos, en línea:

http://www.spp.org.py/revistas/ed_2010/estado_nutrici.html

Prematuros y de bajo peso al nacer: El caso del Hospital de la Policía Quito”, 2008-2010, en línea: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/696/1/99577.pdf>

Rellan Rodríguez, S. et al, El recién nacido prematuro, Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2008, en línea: www.aeped.es/protocolos/

Ruiz, G. Hospital San Ignacio, Guía de práctica clínica de la anemia, 2010, en línea:

<http://www.husi.org.co/portafolioservicios/Guias%20de%20Practica%20Clinica/Unidad%20de%20Neonatolog%C3%ADa/GUIAS%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20U.R.N.%20-%202010%20-20PDF/GUIA%20DE%20PRACTICA%20CLINICA%20ANEMIA%20DE%20LA%20PREMATUREZ%20-2010%20-%20PDF.pdf>

Tratamiento de la anemia del prematuro, 2012, México D.F. en línea:

<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/540GRR.pdf>

Urquidi Cinthya, “Prevalencia de Anemia en niños de 6 a 24 meses de edad de tres Centros de Salud de la ciudad de La Paz, 2008, en línea: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062008000300013&script=sci_arttext

Valenzuela, p. Anemia neonatal, Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile, 2001, en línea:

http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deploy/24.pdf

World Health Organization, Born too soon: the global action report on preterm birth, 2012, en línea: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf