

ANEMIA NEONATAL. TRES PRESENTACIONES CLÍNICAS

Júlia Morata Alba (1), Raquel Gil Piquer (2)

Recibido: 16/02/2020

Aceptado: 14/06/2020

Resumen

La anemia se define como una reducción de glóbulos rojos, hemoglobina y/o hematocrito. Los valores considerados normales para la hemoglobina y el hematocrito dependen de la edad gestacional y los días de vida. Esta revisión, se centra en la anemia objetivada en los primeros días de vida. En general, en la primera semana de vida los valores normales, a nivel central, de hemoglobina y hematocrito deben ser superiores a 15 gr/dl y 45% respectivamente.

Las causas de la anemia neonatal pueden ser a grandes rasgos: pérdida de sangre, destrucción de glóbulos rojos y falta de producción. Se presentan tres casos clínicos de anemia neonatal de más o menos frecuencia, destacando el último caso clínico por la causa poco frecuente de anemia arregenerativa de causa genética. Se plantea un enfoque práctico para el proceso diagnóstico de la anemia neonatal.

Palabras clave: Anemia, reticulocitos, eritroblastopenia

Anemia in the newborn. Three forms of clinical presentation

Summary

Anemia is defined as the reduction of red blood cells, hemoglobin and/or hematocrit. The values considered as normal for haemoglobin and haematocrit depend on gestational age and days of life. This review, will focus on anemia presenting during the first days of life. In general, in the first week of life the normal values of haemoglobin and haematocrit should be greater than 15 gr/dl and 45% respectively. The causes of neonatal anemia can be: blood loss, destruction of red blood cells and lack of production. Three different clinical cases of neonatal anemia are reported, the last of which is a rare clinical case of genetically induced arregenerative anemia. A practical approach to the diagnostic process of neonatal anemia is presented.

Keywords: Anemia, reticulocytes, erythroblastopenia

INTRODUCCIÓN

La anemia se define como la reducción de glóbulos rojos, hemoglobina y/o hematocrito. Los valores neonatales considerados normales dependen de la edad gestacional y de los días de vida.

En general, durante la primera semana de vida los valores normales de hemoglobina y hematocrito a nivel central deben ser superiores a 15 gr/dl y 45% respectivamente (1).

En los recién nacidos a término, la hemoglobina en el primer día de vida se encuentra entre 14-20 gr/dl, mientras que en los prematuros el valor puede oscilar entre 13,5-19 gr/dl (1-3).

Las causas de anemia neonatal pueden ser a grandes rasgos: pérdida de sangre, destrucción de glóbulos rojos y falta de producción: (1-3)

- Pérdida de sangre: prenatal (transfusión fetal-fetal, transfusión fetal-materna) (4-7); intraparto (accidentes obstétricos, malformaciones vasculares placentarias o vasos del cordón umbilical); posparto (hemorragia interna, extracciones sanguíneas excesivas).

- Destrucción de glóbulos rojos: hemólisis por incompatibilidad de grupo sanguíneo y Rh, esferocitosis u otros defectos de membrana, hemoglobinopatías, infecciones o toxinas.
- Falta de producción: secundaria a anemia hipoplásica fisiológica (ocurre en el recién nacido a término entre las 6-12 semanas de vida y en el prematuro entre las 4-10 semanas de vida); anemia aplásica congénita o secundaria (procesos infecciosos, hematológicos) (8).

El momento de aparición de la anemia orienta sobre su etiología. La anemia del primer día de vida puede ser por incompatibilidad de grupo sanguíneo y Rh o anemia hemorrágica. La que aparece entre el segundo día y el mes de vida puede deberse a anemia fisiológica, anemia hemorrágica, esferocitosis o anemia hemolítica no esferocítica. Por otro lado, la que aparece desde el mes de vida hasta el tercer mes puede deberse a una anemia fisiológica, por falta de folato, anemia hipoplásica congénita o anemia de prematuridad (1-3).

Para una correcta aproximación diagnóstica se debe realizar cuidadosamente la anamnesis, incluyendo la historia obstétrica (alteraciones placentarias, tiempo de ligadura del cordón, fármacos, hemorragias visibles), la historia familiar (grupo sanguíneo y Rh, anemia, ictericia, litiasis biliar, esplenectomía) y pruebas complementarias que confirmen el tipo de anemia (1-3).

En cuanto a las pruebas diagnósticas, se comienza por los valores del hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, destacando la importancia del valor de los reticuloci-

(1) Pediatra. Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia (España).

(2) Pediatra en formación MIR. Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia (España).

Autor correspondiente: Dra. Júlia Morata Alba
Correo electrónico: juliamorataalba@gmail.com

tos, que en los primeros 3 días de vida, deben estar entre el 4-6% del valor total de los glóbulos rojos. Se elevan debido a pérdidas crónicas o hemolíticas y disminuyen en infecciones y defectos de producción (9). Un recuento alto de reticulocitos (>3%) refleja un aumento de la respuesta eritropoyética a la pérdida de sangre o a la hemólisis. Las causas comunes incluyen: hemorragia, anemia hemolítica autoinmunitaria, membranopatías (ej. esferocitosis hereditaria), enzimopatías (ej. deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD]), hemoglobinopatías (ej. anemia drepanocítica), y anemia hemolítica microangiopática (ej. síndrome urémico hemolítico). En todos los casos, especialmente ante la sospecha de hemólisis, es importante determinar la bilirrubina, grupo sanguíneo y Rh junto con el Coombs directo que está relacionado con la incompatibilidad Rh o ABO. Por otro lado, un recuento bajo o normal de reticulocitos refleja una producción deficiente de glóbulos rojos (es decir, una respuesta reducida de la médula ósea a la anemia) como ocurre en el envenenamiento por plomo, anemias hipoplásicas, eritroblastopenia transitoria de la infancia, anemia por Diamond-Blackfan (típicamente se presenta con la anemia macrocítica y se asocia a malformaciones constitucionales), enfermedad renal y medicamentos. La mayoría de los medicamentos que disminuyen la eritropoyesis afectan también a otras líneas celulares; el cisplatino es un ejemplo de un medicamento que puede causar supresión aislada de la eritropoyesis. La anemia por pérdida aguda de sangre puede asociarse con un bajo recuento absoluto de reticulocitos si no ha transcurrido el tiempo suficiente para que la médula ósea despliegue una respuesta reticulocitaria adecuada, lo que normalmente requiere de una semana aproximadamente.

Otras pruebas a realizar para determinar la etiología de la anemia son: morfología de los glóbulos rojos en sangre periférica, determinación del valor de hemoglobina fetal en sangre materna, estudio de coagulación, pruebas serológicas (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, parvovirus y sífilis). Para descartar una hemorragia interna, es necesario realizar pruebas de diagnóstico por imágenes, como una ecografía (abdominal y transfontanelar) en el recién nacido.(1-3)

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Se describen tres casos clínicos de anemia neonatal en los primeros días de vida.

CASO 1. ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE.

Recién nacido producto de la primera gestación de una madre sana. Embarazo controlado sin complicaciones. Nacido a la edad gestacional de 40 semanas con un peso al nacer de 3200 gr. Nacimiento vaginal eutócico instrumentado. Registro cardíaco fetal normal. No se requiere reanimación al nacer, Apgar 9/10, pH del cordón 7,25. Ante la palidez

de la piel y un leve distress respiratorio, se decidió la hospitalización. En el control analítico se observó hemoglobina de 10.5 g/dL, con reticulocitos de 6% sin elevación de la bilirrubina, ni signos de infección. No hay incompatibilidad de grupo sanguíneo o Rh, Coombs directo negativo y ultrasonidos normales. Estabilidad hemodinámica en todo momento y asintomática con una buena alimentación y un adecuado aumento de peso. La sospecha clínica fue anemia regenerativa debido a una posible pérdida de sangre prenatal o intraparto, sin ningún problema en la placenta o hemorragia en los vasos del cordón umbilical. La hemoglobina fetal en la sangre materna fue del 0,2%, descartando la transfusión fetal-materna. El valor de hemoglobina se incrementó progresivamente sin que se produjeran nuevas disminuciones.

CASO 2. TRANSFUSIÓN FETO-MADRE.

Madre de 28 años, primer embarazo; embarazo controlado sin complicaciones. Consulta a la edad gestacional de 40 semanas + 5 días debido a la disminución de los movimientos fetales de aproximadamente 4-5 horas de evolución. Patrón sinusoidal en el registro cardiotocográfico y ausencia de movimientos fetales, no estando en período activo del parto, por lo que se realizó una cesárea urgente, sin poder realizar pH de calota. Nace una niña con una apariencia general deficiente, sin esfuerzo respiratorio, una frecuencia cardíaca indetectable y una marcada palidez cutánea-mucosa generalizada. Se inició presión positiva intermitente como soporte de la ventilación durante menos de 30 segundos, pero ante una frecuencia cardíaca de menos de 60 lpm la paciente fue intubada y ventilada con bolsa autoinflable. Se canalizó urgentemente la vena umbilical y se inició la perfusión de líquidos intravenosos (suero fisiológico) a 15 ml/kg y adrenalina intravenosa. Después de un primer bolo de suero fisiológico y dos dosis de adrenalina, se obtuvo un latido > 100 lpm, pero con una gran inestabilidad hemodinámica que requirió dosis de adrenalina y líquidos continuos para mantener una frecuencia cardíaca > 100 lpm. Apgar 0/3/3. Cordón pH 7,20, con exceso de bases - 8,1. El análisis sanguíneo a los 30 minutos de vida mostró un hematocrito de 11,7% y hemoglobina de 3,6 g/dL, con parámetros negativos de infección y acidosis metabólica (pH 7,0, pCO₂ 26 mmHg, HCO₃ 7,5 mmol/L y exceso de base de -23 mmol/L). Ante el caso de anemia grave, se transfundió concentrado de hematíes a 20 ml/kg en dos ocasiones. El paciente se mantuvo con ventilación mecánica invasiva en modalidad asistida controlada, antibioticoterapia intravenosa con ampicilina y cefotaxima, fluidos intravenosos y medicación inotrópica (adrenalina, dopamina, dobutamina) en perfusión continua a dosis máximas. La radiografía de tórax no mostró neumotórax u otras anomalías malformativas, posición correcta del tubo endotraqueal y del catéter venoso umbilical. Se mantuvo en hipotermia pasiva (porque inicialmente no cumplía con los criterios de exclusión) pero a pesar de todos

los esfuerzos médicos la inestabilidad hemodinámica progresó, con empeoramiento gasométrico progresivo a acidosis metabólica grave, produciendo la muerte con fallo multiorgánico a las 5 horas de vida. La necropsia no mostró malformaciones ni hemorragias internas. La morfología de la sangre periférica era normal. Dada la ausencia de sangrado activo después del nacimiento en el recién nacido y la ausencia de lesiones que sugirieran hemorragia en la necropsia, se sospechó como etiología la transfusión feto-materna (TFM), la cual fue confirmada mediante la determinación de 2,4% de hemoglobina fetal en sangre materna. La ecuación de Kleihauer calculó la transferencia de 150 ml de sangre fetal a la madre.

CASO 3. ANEMIA APLÁSICA CONGÉNITA.

Recién nacido de 24 horas de vida. Embarazo controlado sin complicaciones. Nacido a la edad gestacional de 38 semanas, por cesárea con presentación podálica. Peso al nacer de 2400 gr. Apgar 9/10. pH de cordón 7,35. En las primeras 24 horas de vida se detecta palidez de piel y mucosas con estabilidad hemodinámica, pero con succión irregular que condicionó dificultades para la alimentación. El control analítico mostró anemia con un valor de hemoglobina de 10,1 gr/dl, bilirrubina normal y reticulocitos del 5%, negatividad de parámetros infecciosos, grupo sanguíneo y Rh compatible con la madre, Coombs negativo, ultrasonido abdominal y transfontanelar normal, morfología de eritrocitos normal en sangre periférica. Todos los datos indicaron anemia con posible causa subaguda o crónica posiblemente secundaria a la pérdida de sangre prenatal o en el momento del nacimiento. El valor de la hemoglobina fetal en la sangre materna fue inferior al 0,1%. La anemia progresó a 9,1 g/dl en 48 horas, con estabilidad hemodinámica pero con una alimentación deficiente y sin aumento de peso, por lo que se realizó una transfusión de concentrado de glóbulos rojos a 15 ml/kg. Después de la transfusión hubo mejoría clínica progresiva con buena nutrición y aumento de peso progresivo, recuperando el valor de la hemoglobina dentro de las 24 horas de la transfusión hasta 12,5 g/dl. Después de dos semanas de vida con un aumento progresivo de peso, de unos 20 gr al día, y una alimentación correcta, de nuevo hubo pérdida de peso con problemas de alimentación y deposiciones espumosas (sospecha de insuficiencia pancreática). En este momento el control analítico mostró hemoglobina de 10,5 g/dl, reticulocitos bajos, con un índice de reticulocitos de menos de 1, trombopenia de 91000, neutropenia con 900 neutrófilos absolutos y acidosis láctica. Estos datos llevaron a la sospecha de anemia arregenerativa. Los hallazgos hicieron necesario completar el estudio con un aspirado de médula ósea que detectó anemia sideroblástica. Se sospechó una posible causa genética, poco frecuente, de esta anemia neonatal arregenerativa y de la insuficiencia pancreática, posible Síndrome de Pearson, que fue confirmado genéticamente. En los primeros dos meses de

vida requirió varias transfusiones de concentrado de glóbulos rojos y plaquetas. Además de infecciones y problemas importantes en la nutrición que requirieron una nutrición parenteral continua. Las complicaciones clínicas graves causaron la muerte del paciente a los 2 meses de vida.

DISCUSIÓN

La anemia se define como la reducción de uno o ambos: hematocrito expresado como porcentaje y hemoglobina. Los rangos normales de hematocrito y hemoglobina varían con la edad, raza y sexo (9,10). La causa más común de anemia desde el nacimiento hasta los tres meses, es la "anemia fisiológica", que ocurre aproximadamente de las seis a nueve semanas de edad. La anemia patológica en recién nacidos y lactantes se distingue de la anemia fisiológica por: cifras de hemoglobina <13,5 g/dl dentro del primer mes de vida, niveles de hemoglobina más bajos que los observados típicamente en la anemia fisiológica (<9 g/dL), signos de hemólisis (ictericia o coluria) o síntomas de anemia (irritabilidad o mala alimentación).

En relación con los casos reportados, y tal como se describe en la discusión, todos son anemias no fisiológicas en recién nacidos. El primer caso muestra un recién nacido con anemia regenerativa por pérdida de sangre no grave durante el proceso de parto del que se recuperó espontáneamente en los primeros días de vida. Los dos últimos casos muestran anemia neonatal grave que causó la muerte de los pacientes. El segundo caso descrito fue una TFM (diagnosticada por la cantidad de hemoglobina fetal en sangre materna). La hemorragia fetomaterna o TFM es el paso de sangre fetal a la circulación materna (4). Se considera significativa cuando el volumen transfundido es mayor de 30 ml, con una incidencia de 1/330 nacimientos. Si dicho volumen es mayor de 150 ml se considera masiva (como el caso descrito) y su incidencia es de 1/5000. Debido a su relativa rareza, gran parte de la literatura que describe esta condición se presenta en forma de informes de casos y pequeñas series de casos. Christensen RD (5) a través de las bases de datos multicéntricas de Intermountain Healthcare, obtuvieron registros de todos los neonatos con hematocrito (Hct) <30% o hemoglobina (Hgb) <10 g/dl el día del nacimiento, que tenían tinción Kleihauer-Betke o evidencia citométrica de flujo de hemorragia fetomaterna. Concluyeron que la hemorragia fetomaterna era una afección poco frecuente pero a veces devastadora. Se espera que los recién nacidos con hemorragia fetomaterna y una hemoglobina inicial de <5 g/dl necesiten reanimación al nacer, reciban transfusiones urgentes y estén en riesgo de muerte y morbilidad grave, como coincide con el caso descrito. La sospecha prenatal de este diagnóstico debe ocurrir cuando se detecta la ausencia de movimiento fetal (5). Se han descrito diferentes lesiones placentarias halladas con más frecuencia en situaciones de hemorragia fetomaterna como trombosis, infartos y hematomas placentarios. También se han estudiado

diversas moléculas presentes en la placenta cuya elevación en plasma se relaciona con la TFM, como es el caso de la mucina-1 (11). Sin embargo, en el 80% de las TFM en las que se calcula un volumen mayor de 30 ml transfundidos a la madre, se desconoce la causa. No se conocen los factores que determinan que la ruptura del trofoblasto, que ha permitido el paso de sangre fetal al espacio intervilloso, se resuelva o persista y dé lugar a una hemorragia fetomaterna masiva (4).

El tercer caso descrito fue una rara anemia arregenerativa neonatal de origen genético (12). Las mitocondrias son las únicas organelas citoplasmáticas capaces de producir su propio material genético, el ADN mitocondrial; cuando este sufre alguna alteración puede causar enfermedades, como es el Síndrome de Pearson. Es una citopatía mitocondrial congénita que se produce por alteración en el ADN mitocondrial o, menos frecuentemente, por mutaciones. Se caracteriza por la disfunción de la médula ósea en la infancia y errores en la función pancreática exocrina como ocurrió en el caso descrito. Como resultado de anomalías mitocondriales, puede objetivarse anemia sideroblástica (acumulación de hierro en los hematíes jóvenes) como fue el caso descrito. El síndrome fue descrito por primera vez en 1979 por Pearson y colaboradores, como anemia macrocítica refractaria, vacuolización de los precursores de la médula ósea y disfunción del páncreas exocrino. Prevalencia: <1 / 1 000 000. Posteriormente fueron publicados varios trabajos donde se presentaron casos con afectación del hígado y riñones, por lo que se considera una enfermedad multisistémica grave (12).

CONCLUSIÓN

Es necesario conocer las diferentes causas de la anemia neonatal, ya que existen entidades causales raras que pueden presentarse en la práctica clínica diaria. Este conocimiento permitirá realizar un diagnóstico diferencial correcto y asegurar así el tratamiento más adecuado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no hay conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Von Linder JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(2):195-202.
2. Nassin ML, Lapping-Carr G, de Jong JL. Anemia in the Neonate: The Differential Diagnosis and Treatment. *Pediatr Ann*. 2015;44(7):e159-63.
3. Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19(3):222-233.
4. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):1039-1051.
5. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ, et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2013;33(6):429-434.
6. Streitz E, Quaranta D, Saint-Faust M. Diagnosis of placental chorioangioma in context of severe neonatal anemia. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015 Jun;43(6):474-5.
7. Dobrosavljević A, Martić J, Rakić S, Pažin V, Janković-Ražnatović S, Srećković S, et al. Massive fetomaternal hemorrhage as a cause of severe fetal anemia. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(11):1068-1071.
8. Gallagher PG. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2015. p.52.
9. Christensen RD, Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J Perinatol* 2008; 28:24.
10. Means RT, Glader B. Anemia: General Considerations. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 12 ed, Greer JP, Foerster J, Rodgers GM (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. Vol 1, p.784.
11. Scholz C, Hermann C, Kachler A, Kainer F, Friese K, Makrigiannakis A, et al. Association of placental inflammation with fetomaternal hemorrhage and loss of placental mucin-1. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):605-612.
12. Cammarata-Scalisi F, López-Gallardo E, Emperador S, Ruiz-Pesini E, Da Silva G, Camacho N et al. Pearson Syndrome. Case Report. *Invest Clin* 2011;52(3):261-267.