

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EFECTOS DE LA DARBEPOETINA EN LA ANEMIA NEONATAL EN RECIEN
NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE TLALNEPANTLA ISSEMYM EN EL PERIODO DE ENERO 2016
A ENERO 2020”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y
MUNICIPIOS
HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
M. C. GUILLERMO VEGA ACEVEDO**

**DIRECTOR DE TESIS:
M. ESP. PED DIANA LUGO VILLA**

REVISORES:

**M. ESP. PED MARÍA GABRIELA RIVERA DÁVILA
M. ESP. PED SILVIA CUEVAS ALVAREZ
M. ESP. PED MARÍA JOSEFINA ONOFRE DÍAZ
M. ESP. PED ARMANDO SALINAS MERITÚ**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

**“EFECTOS DE LA DARBEPOETINA EN LA ANEMIA NEONATAL EN RECIEN
NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE TLALNEPANTLA ISSEMYM EN EL PERIODO DE ENERO 2016
A ENERO 2020”**

ÍNDICE

Tabla de contenido

1.	RESÚMEN.....	4
2.	MARCO TEÓRICO.....	6
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
4.	JUSTIFICACIÓN.....	31
5.	OBJETIVO	32
5.1	OBJETIVO GENERAL	32
5.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	32
6.	HIPÓTESIS.....	33
6.1	HIPÓTESIS NEGATIVO	33
7.	RECURSOS	34
8.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
8.1	UNIVERSO DE TRABAJO	34
8.2	ÁREA DE TRABAJO	34
8.3	LIMITE DE TIEMPO	34
8.4	TIEMPO DE ESTUDIO	34
8.5	METODOLOGÍA	34
9.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	36
9.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	36
9.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	36
9.3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:.....	36
10.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	37
11.	LINEAMIENTOS ÉTICOS.....	39
12.	CONFLICTOS DE INTERESES	39
13.	RESULTADOS.....	40
14.	DISCUSIÓN.....	51
15.	CONCLUSIONES.	54
16.	BIBLIOGRAFÍA	55
17.	HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	59
18.	ANEXOS	60

1. RESÚMEN

Todos los recién nacidos de manera fisiológica cursan con una disminución de eritrocitos en la etapa postnatal, sin embargo, en recién nacidos prematuros, la disminución de hemoglobina es más grave y acentuada que en los recién nacidos de término, por lo que incrementa el riesgo de comorbilidades, entre ellas pobre ganancia ponderal, retraso psicomotor, mayor estancia intrahospitalaria y afección en la dinámica familiar. La darbepoetina es un derivado de eritropoyetina se reportado que reduce dichas comorbilidades así como el número de transfusiones en los recién nacidos debido a su actividad estimulante de eritropoyesis y células eritroides. **OBJETIVO GENERAL.** Describir los efectos en el recién nacido de la administración de darbepoetina en la anemia del prematuro, así como su efecto en las transfusiones sanguíneas, retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular. Es un estudio retrospectivo, analítico, observacional y longitudinal. **METODOLOGÍA:** Se revisaron expedientes de recién nacidos con peso menor a 1500 gramos o edad gestacional menor a 32 semanas y que recibieron tratamiento con darbepoetina. Se revisaron un total de 23 expedientes, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión, de estos pacientes se recabaron datos durante su estancia intrahospitalaria tales como peso al nacimiento, edad gestacional, hematocrito y hemoglobina al nacimiento, número de aplicaciones de darbepoetina, número de transfusiones realizadas así como así como efectos adversos de las mismas, con ello, mediante análisis simple se determinó la frecuencia y desviación estándar de cifras de hemoglobina y hematocrito así como la frecuencia de transfusiones. **RESULTADOS:** Los pacientes que recibieron al menos cuatro dosis de darbepoetina, en promedio, se transfundieron en 1.2 ocasiones así como, se observó una disminución de incidencia de hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro aunado a otros factores protectores. A dosis de 10mcg/kg/día se ha observado una reducción en el número de hemotransfusiones en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento, además de coadyuvante para la prevención de entidades relacionadas como ROP y HIV.

ABSTRACT

All the newborns has a red cell blood account at the brith which suffers a physiologist decrease in the first days after brith, meanwhile, in preterms babies, the decrease of red cell blood is higher than term babies, consequently, it increses the risk of having comoribilities such as low wight, cerebral palsy, an intrahospital staying prolonged and familiar problems. Darbeпоetin is a derived-eritropoyetin molecule which it has been studied to reduce the number of blod transfusion in newborns as result of incresing activity in eritropoyesis and eritroid cell.

Describing the effects of darbepoetin in very low weight brith neonates in neonatal anemia such as blood transfusion, retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage. It is a restrospective, analytical, observational and longitudinal study. We use all the records of babies what were born weighing less than 1500 grams or gestational age less than 32 weeks and recived treatment with darbepoetin. A total of 23 records were reviewed, only seventeen had the inclusion criteria; data were collected from these patients were they was staying in the hospital stay, such as birth weight, gestational age, hematocrit and hemoglobin levels at birth, number of applications of darbepoetin, number of transfusions performed as well as side effects, A simple analysis was done in order to determine the frequency and standard deviation of hemoglobin and hematocrit levels as well as the frequency of transfusions. Patients who received at least four doses of darbepoetin, on average, were transfused 1.2 times, as well as a decrease in the incidence of intraventricular hemorrhage and retinopathy of prematurity, together with other protective factors. At doses of 10mcg / kg / day, a reduction in the number of hemotransfusions has been observed in newborns of very low birth weight, in addition to being an adjuvant for the prevention of related entities such as ROP and HIV.

2. MARCO TEÓRICO

El nacimiento pretérmino es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días desde el primer día de el ultimo periodo menstrual de la mujer.

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia mundial de recién nacidos prematuros se reporta en un rango estimado entre el 7 y 10%, la cual varia dependiendo la región estudiada, por ejemplo; se reporta que en la región de Norte America, se tiene una incidencia de de 11.2 prematuros por cada 100 recién nacidos vivos, lo que representa aproximadamente el 3.1% de nacimientos a nivel mundial sin hacer diferencia entre el peso al nacimiento. Sin embargo, en otras series de pacientes se reporta que aproximadamente 1.5% de todos los nacimientos a nivel mundial tienen peso menor de 1500g sin hacer diferencia entre regiones.
(28,29)

El parto prematuro es un síndrome con una variedad de causas que se pueden clasificar en dos subtipos amplios: (1) parto prematuro espontáneo, el cual es secundario al inicio del trabajo de parto espontáneo o después de la rotura prematura de membranas prematuras y (2) parto prematuro iniciado por el proveedor, que a su vez es definido como la inducción del parto o la cesárea electiva antes de las 37 semanas completas de gestación por indicaciones maternas o fetales urgentes.

El parto prematuro espontáneo es un proceso multifactorial el cual resulta de la interacción de factores los cuales provocan que el útero vire de inactividad a contracciones activas y por consecuente al nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.

Los precursores del nacimiento prematuro varían de acuerdo a la edad gestacional y de los factores ambientales y sociales, sin embargo, no se puede definir una sola

causa del parto prematuro espontáneo permanece ya que esta sigue sin identificarse hasta en la mitad de los casos.

Los antecedentes maternos son un fuerte factor de riesgo y, muy probablemente, se debe a la interacción de factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales. Muchos factores maternos se han asociado con un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, tales como la edad materna joven o avanzada, los intervalos cortos entre embarazos y el índice de masa corporal materno bajo.

Las infecciones juegan un papel importante en el parto prematuro. Las infecciones de vías urinarias así como la cervicovaginitis, el virus de inmunodeficiencia humana y la sífilis se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro.

La prematurez es la principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad neurológica a corto y largo plazo, este problema de salud tiene un costo económico y social considerable para las familias y los gobiernos, su frecuencia varía entre 5 y 12% en los países desarrollados pero puede llegar a ser hasta 40% en las regiones más pobres. ⁽¹⁾

La calidad de atención al nacimiento y durante el primer mes de vida influyen en la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos prematuros. Los recién nacidos, con edad gestacional inferior a las 32 semanas y especialmente los recién nacidos prematuros extremos que nacen antes de la semana 28 de edad gestacional presentan alta morbilidad y mortalidad.

La patología asociada al nacimiento pretermino es derivada de un conjunto de factores como la inmadurez de las funciones corporales y a la hipoxia persistente asociada a la corta vida gestacional así como la poca adaptabilidad cardiopulmonar al medio tras la supresión de la circulación fetoplacentaria, así como el peso bajo al nacimiento y una baja calificación de Apgar al nacimiento. ⁽³⁾

Todos los neonatos presentan una disminución fisiológica de los glóbulos rojos circulantes durante las primeras semanas de vidas. Esta disminución se debe tanto a factores fisiológicos como a los recién nacidos prematuros enfermos. ⁽²⁾

DEFINICIÓN DE ANEMIA NEONATAL

Se puede definir a la anemia neonatal como la disminución paulatina y constante de los valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de reticulocitos, que se presenta a partir de la segunda semana de vida extrauterina, se caracteriza por ser normocítica, normocrómica e hiporegenerativa.

En bebés a término sanos, el valor de hemoglobina rara vez cae por debajo de 10 g/dL a una edad de 10 a 12 semanas. Debido a que esta caída postnatal en el nivel de hemoglobina en los recién nacidos a término es bien tolerada y no requiere terapia, se la denomina comúnmente "anemia fisiológica de la infancia". ⁽²⁾

En contraste, esta disminución es más rápida y la concentración de hemoglobina en la sangre desciende a niveles más bajos en los bebés nacidos prematuramente, a aproximadamente 8 g/dL en recién nacido de muy bajo peso al nacer y a aproximadamente 7 g/dL en bebés con peso extremadamente bajo peso al nacer. ⁽⁴⁾

En consecuencia, debido a que la disminución pronunciada en la concentración de hemoglobina que se produce en muchos recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer se asocia con signos clínicos anormales y la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos, la "anemia del prematuro" no se considera un evento fisiológico y benigno. ⁽⁴⁾

Podemos clasificar la anemia neonatal de acuerdo con el tiempo de aparición en:

- La **anemia precoz** evidenciada en las 2 primeras semanas de vida y el principal mecanismo involucrado es el volumen de sangre extraído para estudios de laboratorio.

- La **anemia tardía** o anemia del prematuro propiamente dicha, que es aquella que aparece entre las 3 y 12 semanas de vida posnatal, se trata de anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica. ⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA

Los factores fisiológicos desempeñan un papel en la patogénesis de la anemia del prematuro. Debido a que los bebés de extremadamente peso bajo nacen antes del tercer trimestre de gestación, sufren de privación de la mayor parte del hierro transportado por la madre y gran parte de la eritropoyesis fetal útero. El crecimiento del cuerpo extrauterino es extremadamente rápido durante los primeros meses de vida y la producción de glóbulos rojos por médula neonatal debe aumentar proporcionalmente. ⁽²⁾

La eritropoyetina (EPO) es considerada el principal factor de crecimiento hematopoyético de células progenitoras de eritrocitos CFU-E (Unidades Formadoras de Colonias de Eritrocitos, por sus siglas en ingles), no atraviesa la barrera placentaria o la atraviesa muy poco y su producción aumenta significativamente después de las 30 semanas. Cabe recordar que el hígado es el principal productor de eritropoyetina en el feto, seguido del riñón en el neonato a término.

La EPO es una glicoproteína producida por las células intersticiales peritubulares renales, responsables de la maduración y proliferación de la línea de células eritroides del humano. (5)



Ilustración 1: Representación de estructura molecular de eritropoyetina. (5)

El estímulo principal para la liberación de esta hormona es la hipoxia tisular. Las células del intersticio peritubular renal reciben la información para la síntesis y su posterior liberación al plasma, y así alcanzarán la médula ósea, donde actuarán sobre las células progenitoras eritropoyéticas estimulando su proliferación y diferenciación.

Si bien el mecanismo a través del cual se recibe la información del nivel de oxígeno tisular aún no se conoce por completo, se sugiere la existencia de un sensor llamado grupo hemo proteína con un núcleo central de cobalto que al pasar de la forma oxi a deoxi induce la producción de ARN mensajero de la eritropoyetina. (5)

5. Galvis C, Lee M, Pleitez J, Uria M; 1. Fisiología de la anemia neonatal. Integrantes del IV Consenso SIBEN. Manual Práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Edimed, 2013

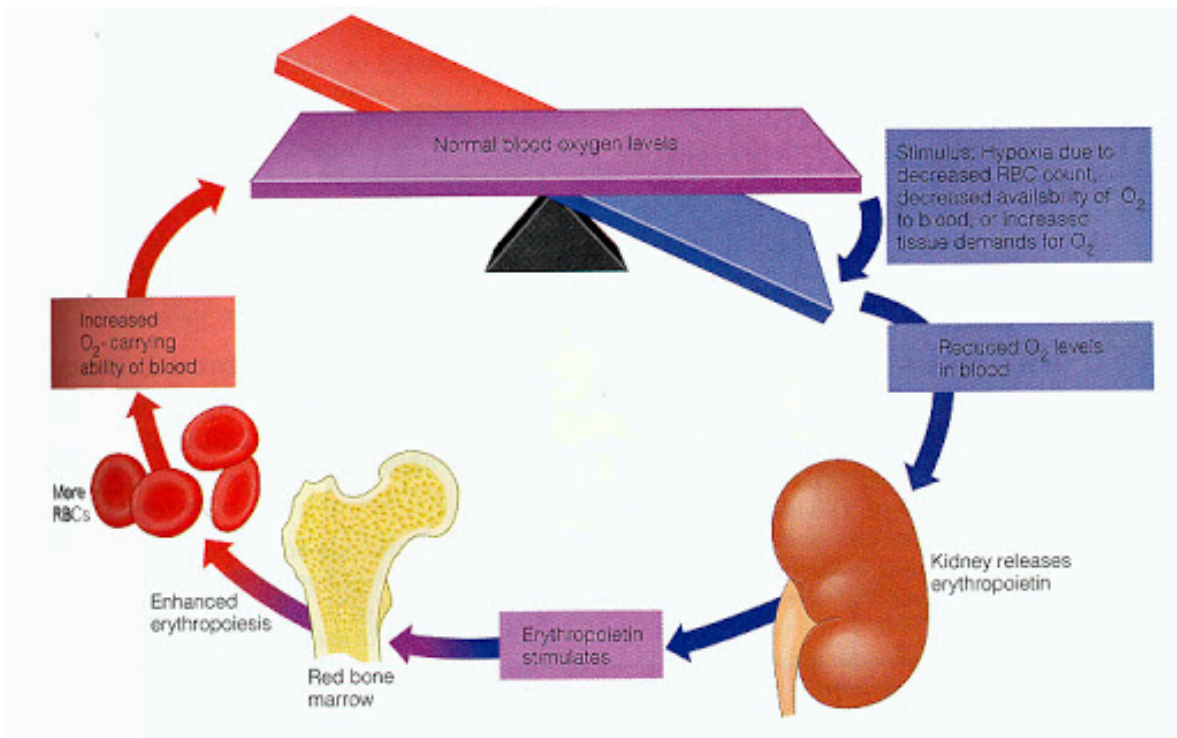


Ilustración 2: Mecanismo de acción de eritropoyetina. ⁽²⁵⁾

En el desarrollo de las células hematopoyéticas suceden por lo menos 12 replicaciones desde la célula primordial más primitiva hasta el **reticulocito**. La **eritropoyesis** se desarrolla desde las semanas 4 y 5 de gestación en el hígado y disminuye hacia las 18 a 21 semanas de gestación y la medula ósea se transforma en el principal sitio eritropoyético. No obstante, la producción hepática continua hasta el término de la gestación.

A partir del nacimiento y a causa del brusco aumento en la tensión de oxígeno se produce inhibición en la secreción de eritropoyetina, lo que tiene como consecuencia la caída dramática de la síntesis de hemoglobina que alcanza en el segundo día de vida el 50% y el décimo día menos del 10% de los valores intrauterinos. ⁽⁵⁾

25. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev.* 2011;69(suppl 1):S43–S48

Es importante mencionar que las concentraciones séricas de eritropoyetina son bajas en los recién nacidos prematuros y no hay correlación entre el descenso de hemoglobina circulante y el aumento de la producción de eritropoyetina, que es más evidente cuanto más pretérmino es el neonato.

La baja concentración de eritropoyetina frente a la disminución de la concentración de hemoglobina (hipoxia tisular) podría deberse a la escasa respuesta del sensor hepático y también se postula inmadurez de las células peritubulares renales ante esta situación. ⁽⁵⁾

Se han reportado otros factores por los cuales pueden conllevar al desarrollo de anemia en el prematuro, por ejemplo:

- El número de transfusiones a las que se ve sometido el recién nacido, ya que disminuyen la cantidad de hemoglobina fetal (HbF), la cual es reemplazada por la hemoglobina adulta (HbA), lo que conduce a una mejor perfusión de oxígeno a tejidos y con ello, produce disminución del estímulo hematopoyético.
- El hematocrito al nacimiento el cual se ve disminuido en las primeras horas de vida del recién nacido de manera fisiológica.
- Extracción de sangre por flebotomía. Los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento, presentan pérdidas sanguíneas elevadas secundaria a la extracción de sangre para realización de pruebas de laboratorio. En centros hospitalarios en donde se utilizan micro muestras para su procesamiento, el volumen extraído es de aproximadamente 50 a 100 micro litros en cada flebotomía, con lo cual se logra disminuir las pérdidas sanguíneas en un 25%, sin embargo aun con la utilización de este método, la toma de muestras rutinaria sin justificación clínica repercute en volumen circulante.
- Descenso de la concentración de hemoglobina por disminución en la producción de masa eritrocitaria y dilución de la misma por una rápida velocidad de crecimiento. ^(2,6)

INTERVENCIÓN DEL HIERRO EN LA ANEMIA

El hierro es requerido para el desarrollo de todos los órganos, incluido el cerebro. Normalmente, 75% del hierro neonatal es transferido en el tercer trimestre del embarazo, por lo que los neonatos prematuros tienen un incremento de déficit congénito de hierro. (23)

Arriba del 80% del hierro total del cuerpo se encuentra en los glóbulos rojos al nacimiento. En hipoxia fetal aguda o crónica, diabetes materna o insuficiencia placentaria, la utilización del hierro es guiada por la producción de eritropoyetina priorizando la formación de glóbulos rojos a expensas del cerebro y otros órganos. (24)

La deficiencia de hierro congénita es relativamente común y puede encontrarse en pacientes con antecedentes maternos de anemia, diabetes, obesidad, fumar durante el embarazo, ingestión de alcohol e incluso en estrés psicológico. Los pacientes con deficiencia congénita de hierro se ha observado un impacto en la división celular, crecimiento neuronal, mielinización y neurotransmisión de órganos sensoriales. (25)

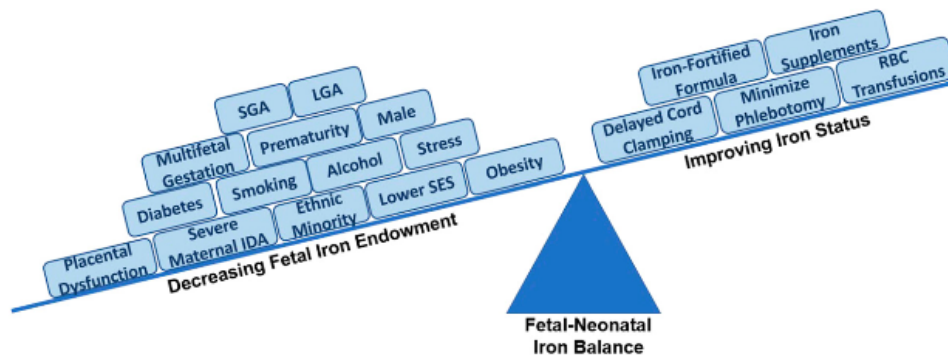


Ilustración 3: Factores de riesgo para deficiencia de hierro en el recién nacido. (25)

25. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev.* 2011;69(suppl 1):S43–S48

Los recién nacidos prematuros carecen de suficiente hierro y este déficit de hierro es más grave en los bebés de menor edad gestacional. Los bebés prematuros también experimentan una anemia exagerada de la premadurez en comparación con lo fisiológico observado en los recién nacidos a término.

Esta anemia de la prematuridad ocurre porque los bebés prematuros tienen bajos niveles de EPO, una supervivencia acortada de los glóbulos rojos y un crecimiento posnatal relativamente rápido con una mayor síntesis de hemoglobina para apoyar la expansión del volumen sanguíneo.

Un pequeño volumen de sangre circulante en relación con la pérdida de sangre iatrogénica es el factor más dominante, lo que lleva a acuñar el término "anemia de flebotomía".⁽²⁶⁾

Por ejemplo, típicamente, un bebé con peso al nacer de 1,000 g nace con una concentración de hemoglobina de 15 g / dL (150 g / L), volumen sanguíneo de 90 ml, masa de glóbulos rojos de 40 ml y hierro corporal total de 77 mg. En ausencia de transfusiones de glóbulos rojos, se estima que 28 ml de pérdidas por flebotomía en los primeros 2 meses eliminan 15 mg de hierro, lo que corresponde al 18% de la dotación de hierro fetal. Estas pérdidas requieren más de 1 mg de hierro al día (el doble que el de los recién nacidos a término) para apoyar el crecimiento durante el primer año.^(23,26)

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro se absorbe principalmente en el duodeno y primera porción de yeyuno, es transportado en el plasma asociado a una beta glicoproteína llamada transferrina, la cual posee dos sitios de fijación por molécula, es sintetizada en el hígado y su producción incrementa cuando existe deficiencia de hierro, tiene además, la propiedad de identificar receptores específicos de membranas de forma que el

complejo hierro-transferrina interactúa con estos receptores para poder penetrar a la célula. ⁽²²⁾

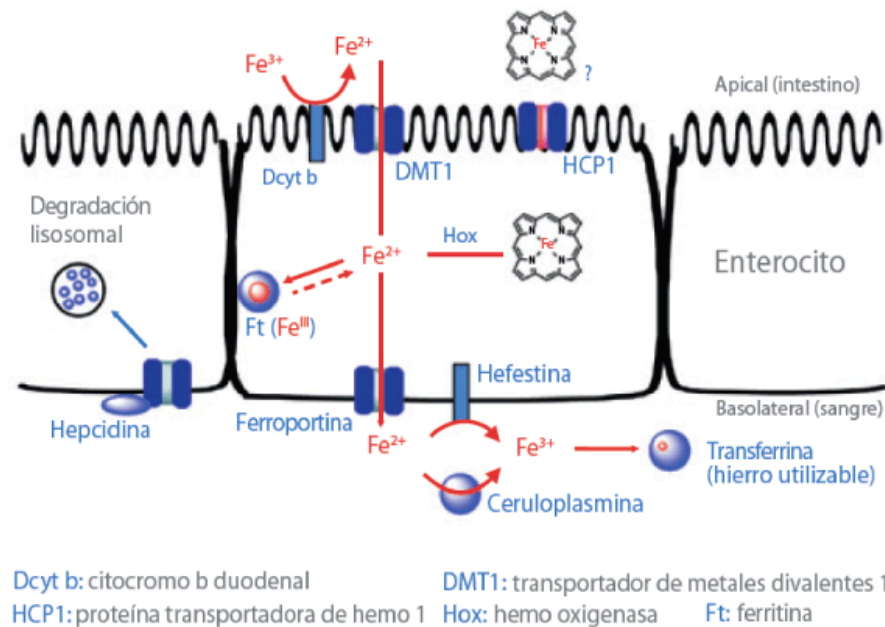


Ilustración 4: Mecanismo de absorción del hierro hemo y no hemo por los enterocitos en el duodeno. Adaptado Hentze & cols, 2010.

Allí se libera el hierro que permanece en la célula, mientras que la transferrina es devuelta; el 80% del hierro plasmático será utilizado por el sistema eritrocitario; la vida media del eritrocito es de aproximadamente 120 días, posteriormente son catabolizados por el sistema retículo – endotelial, en donde parte del hierro pasa al plasma y la otra se deposita. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg. ⁽²²⁾



Ilustración 5: Ilustración esquemática del recambio de hierro del organismo.

Adaptado Hentze & cols, 2010.

Las necesidades diarias de hierro son en el recién nacido de aproximadamente 67 microgramos por kilogramo de peso y en el niño de 22 microgramos por kilogramo; la dosis que se utiliza en el tratamiento junto con la eritropoyetina es de 3-4 mg/kg/día de hierro elemental por vía oral. ⁽²⁾

COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA ANEMIA NEONATAL

Mantener una masa eritrocitaria circulante adecuada es sumamente importante en la vida fetal como al nacimiento, ya que tanto en el feto como en el neonato con anemia la disminución de sitios de unión del oxígeno impide la perfusión y oxigenación tisular eficiente aún presentando una saturación de hemoglobina adecuada. ⁽²⁾

El contenido total de oxígeno en sangre, depende directamente de la presión parcial de oxígeno (PaO₂), así como la cantidad de hemoglobina disponible, ya que se

sabe que la hemoglobina es capaz de transportar a los tejidos hasta 1.34 ml de oxígeno por gramo, de esta manera superando la cantidad de oxígeno que se disuelve en plasma, el cual solo representa 8 mU/ml (3 a 18 mU/ml).

Cuando existe una disminución aporte de oxígeno a los tejidos, se inician mecanismos compensados para suplir dicho déficit como la redistribución del volumen circulante hacia órganos vitales como el corazón y cerebro, dando así datos clínicos sugestivos de anemia, tal como incremento de dificultad respiratoria o requerimiento de oxígeno, apnea, letargia, taquicardia o inclusive bradicardia, disminución de la velocidad de crecimiento y incremento de lactato sérico.

Las consecuencias de la anemia en el neonato y en el lactante son bien conocidas, tanto las agudas como baja perfusión tisular, hipoxia, dificultad para respirar, inestabilidad hemodinámica, choque además puede conducir a una mortalidad temprana, así como complicaciones a largo plazo, sobre todo en el desarrollo del sistema nervioso central, hipocrecimiento y aumento de morbilidad de enfermedades infecciosas, si no se trata de manera oportuna y apropiada. ⁽⁷⁾

DIAGNOSTICO

El diagnostico de anemia neonatal se realiza mediante la determinación de valores de hemoglobina en muestras de laboratorio, los cuales se encuentran debajo de dos desviaciones estandar a los valores normales para la edad gestacional del recién nacido. Además, es importante realizar un protocolo completo para determinar la causa por la cual existe disminución de dicho valores. ⁽⁵⁾

Valores normales de hematocrito, hemoglobina, reticulocitos y volumen corpuscular medio por edad gestacional y género⁽⁵⁾

EDAD GESTACIONAL (GÉNERO)	HEMATOCRITO (%)	HEMOGLOBINA (GR/L)	RETICULOCITOS (%)	VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO
24-25 SEMANAS	30-46	10±1	6±2	135±4
26-28 SEMANAS	40-50	14,5±1	8±3	131±13
29-31 MASCULINO	45-58	18±2	6,5±2,5	127±12
29-31 FEMENINO	40-50	15±2	6,5±2,5	127±12
31-33 MASCULINO	45-62	19±2	5±2	124±14
31-33 FEMENINO	43-54	15,5±2	5±2	124±14
34-36 MASCULINO	45-61	19±2	4±1,6	122±10
34-36 FEMENINO	44-56	16±2	4±1,6	122±10
TÉRMINO	45-64	19±2	3±1,5	119±9

5. Galvis C, Lee M, Pleitez J, Uria M; 1. Fisiología de la anemia neonatal. Integrantes del IV Consenso SIBEN. Manual Práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Edimed, 2013

En el siguiente algoritmo, propuesto por el SIBEN, se muestra el abordaje así como la ruta diagnóstica propuesta. ⁽⁵⁾

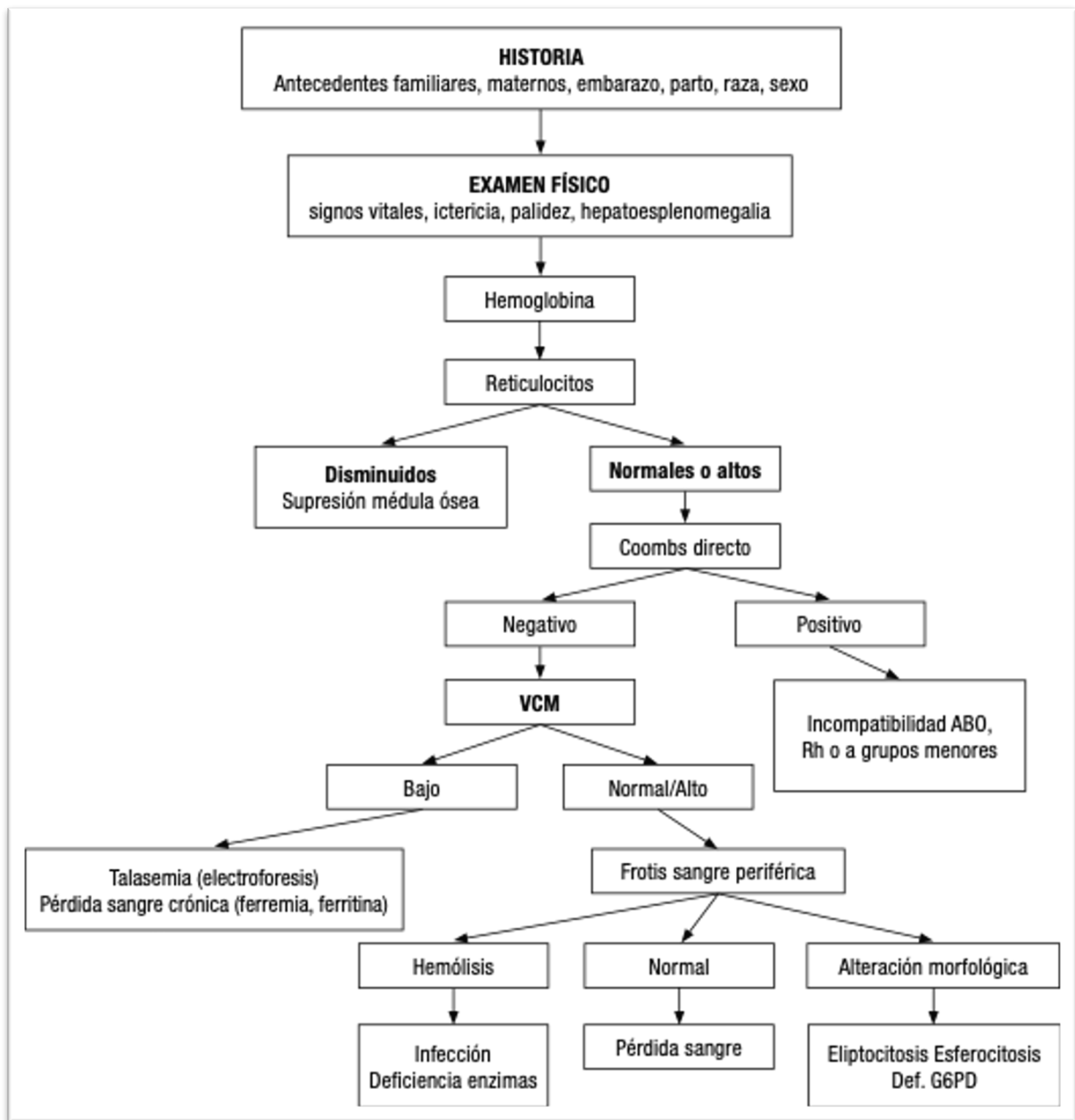


Ilustración 6: Algoritmo diagnóstico de anemia neonatal.

5. Galvis C, Lee M, Pleitez J, Uria M; 1. Fisiología de la anemia neonatal. Integrantes del IV Consenso SIBEN. Manual Práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Edimed, 2013

MEDIDAS PREVENTIVAS DE ANEMIA NEONATAL

ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HÚMANA

Desde 1990, más de 50 estudios clínicos han sido publicados en relación con el uso de la eritropoyetina recombinante humana (EPO) en recién nacidos de pretérmino, con el objetivo de disminuir el número de transfusiones sanguíneas y el volumen de transfusiones, evaluar la elevación de los reticulocitos y la elevación del hematocrito. En los distintos estudios existen diferencias en el tiempo de inicio de la terapia, temprana o tardía, el número de dosis, las dosis utilizadas, la duración de la terapia, los intervalos y la vía de administración. ^(5,8)

Los niveles plasmáticos bajos de EPO en neonatos prematuros proporcionan un fundamento para su uso, con el fin de prevenir y tratar la anemia e igualmente reducir el número de transfusiones en los menores de 32 semanas de edad gestacional ⁽⁹⁾

Existen dos esquemas de administración de eritropoyetina:

- **Esquema temprano:** (<8 días) reduce el uso de una o más transfusiones de eritrocitos, el volumen de eritrocitos transfundidos, y el número de donantes y transfusiones a los que está expuesto el neonato
- **Esquema tardío:** (>8 días) reduce el uso de una o más transfusiones de eritrocitos, el número de transfusiones de eritrocitos por recién nacido y el volumen total de eritrocitos transfundidos por recién nacido. ^(10,11)

Actualmente, faltan pruebas que demuestren que la EPO temprana versus tardía brinda algún beneficio significativo con respecto a cualquier exposición sanguínea a donantes. Varios metaanálisis han dado fuerza a la teoría de que la EPO impide la transfusión tardía en los recién nacidos prematuros. Un solo metaanálisis mostró reducción en transfusión de glóbulos rojos en recién nacidos con bajo peso al nacer, con la administración de EPO en forma tardía. ⁽¹²⁾

Existe un trabajo de tesis previo realizado en el Hospital General de Tlalnepantla de SSA, en el cual comparan ambos esquemas de aplicación de EPO a 68 neonatos nacidos en dicha institución divididos en dos grupos, al grupo A se aplicó esquema temprano de EPO y al grupo B se aplicó esquema tardío, encontrando reducción de hasta el 18% del valor del hematocrito en ambos grupos, concluyendo no encontrar diferencias en el tratamiento con esquema temprano o tardío sin encontrar reducción en cantidad de hemotransfusiones en dicho estudio.⁽¹³⁾

En los últimos años se han publicado varios estudios acerca de los efectos beneficiosos de la EPO en la prevención de la anemia neonatal, pero en pocos se habla de los posibles efectos secundarios de este tratamiento.

Algunos informan disminución del conteo absoluto de neutrófilos (neutropenia), incremento en el número de plaquetas y pobre ganancia de peso. Existen dudas razonables sobre los posibles efectos adversos de la administración de EPO. La administración precoz y con dosis repetidas en las primeras semanas de vida puede conllevar a incremento en la frecuencia de la Retinopatía del prematuro (ROP) \geq grado 3. Sin embargo, esto todavía es debatible y algunos estudios sugieren lo contrario.⁽¹⁴⁾

DARBEPOETINA

La darbepoetina fue desarrollada para incrementar la actividad biológica de la EPO con dosis aplicadas a menor frecuencia. La molécula de darbepoetina fue creada por la modificación biológica de cinco aminoácidos de la proteína original para generar cinco sitios de unión a carbohidratos, comparado con los tres que posee la EPO. Esta modificación resultó en un incremento de la vida media de la molécula dos veces más que la EPO.⁽¹⁵⁾

Un estudio comparó la potencia biológica de la darbepoetina en ratones, donde se administró darbepoetina una vez a la semana y EPO tres veces a la semana, se encontró que la darbepoetina fue 3.6 veces más potente comparado con EPO. En

estudios similares donde ambos se administraron una vez por semana, se encontró una diferencia de 13 a 14 veces la potencia. ⁽¹⁶⁾

La darbepoetina ha sido estudiada extensamente en dos poblaciones de pacientes adultos anémicos: aquellos con anemia debido a enfermedad renal crónica en etapa final y aquellos con anemia debido a proceso de malignidad y quimioterapia. Aquellos pacientes adultos que recibieron dosis de darbepoetina mostraron un respuesta eritroide significativa con efectos adversos similares a aquellos que recibieron EPO. ⁽¹⁷⁾

Solamente se han reportado dos estudios de administración de darbepoetina en 12 niños con enfermedad renal crónica donde se administró una dosis de darbepoetina (0.5mcg/kg). Después de 2 semanas, los pacientes recibieron una segunda dosis,

Se ha reportado que el uso de darbepoetina a recién nacidos prematuros anémicos es útil para evitar transfusión de eritrocitos. Para esos niños, la sustitución de eritropoyetina por darbepoetina ha mostrado ventajas como aplicar menos dosis y se ha visto presentar menores costos. ⁽¹⁸⁾

ESQUEMAS DE APLICACIÓN

Hasta el momento no contamos con guías clínicas que establezcan una dosis o un esquema único para prevenir la anemia en pacientes prematuros. Sin embargo, contamos con estudios clínicos que sugieren un intervalo de dosis desde 2 hasta 10mcg/kg/dosis vía subcutánea en los recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento menores de 32 semanas de gestación el cual se puede administrar como dosis única semanal incrementa la eritropoyesis y se observa una mejoría en la prevención de la anemia del prematuro ⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, debido a la capacidad de neuroprotección con la que cuenta la darbepoetina, se han realizado ensayos clínicos como el estudio DANCE (Darbepoetin Administration to Neonates Undergoing Cooling for Encephalopathy) en donde se informó que la administración de una dosis más alta de Darbepoetina

(10 mcg/kg/dosis) fue bien tolerada en los bebés prematuros, por lo que se sugiere la administración de cuatro dosis semanales para neuroprotección de los recién nacidos. Estos lactantes mostraron mejores resultados en el desarrollo neurológico en comparación con los bebés con placebo en el seguimiento neurológico ⁽²⁰⁾

Basado en lo mencionado anteriormente y debido a las discrepancias que se encuentran en la literatura sobre la dosis ideal para los recién nacidos prematuros, desde el inicio de la aplicación de éste medicamento en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM, se optó un esquema de aplicación de la darbepoetina de 10mcg/kg dosis semanal por cuatro semanas, esto debido a sus beneficios para la prevención de la anemia del prematuro, así como también neuroprotección en estos pacientes.

No contamos con estudios realizados en esta unidad donde se demuestre la efectividad de la neuroprotección y su seguimiento en el neurodesarrollo en los pacientes egresados de la UCIN que contaron con aplicación de darbepoetina, por lo que es un terreno amplio para futuras investigaciones sobre los beneficios de dicho medicamento y su repercusión en los lactantes.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios notificados durante el tratamiento con darbepoetina son escasos, detectándose de manera eventual casos con neutropenias o trombocitosis. En prematuros de muy bajo peso al nacer, se ha reportado la aparición de múltiples y pequeños hemangiomas por el efecto angiogénico que posee. ⁽²¹⁾

Recientemente se ha descrito que la darbepoetina favorece la retinopatía del prematuro (ROP) por su capacidad de angiogenesis, además junto con otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de la retinopatía como la edad gestacional o el peso al nacer, la administración de oxígeno de manera excesiva o con fluctuaciones de la PaO₂, la sepsis o síndrome inflamatorio perinatal, un elevado número de transfusiones sanguíneas, las apneas con bradicardia y la

presencia de episodios de hipercarbia e hipocarbia. Sin embargo, a su vez se reportan casos contrarios en la que su administración disminuye su incidencia ^(18,21)

Otros efectos adversos frecuentemente reportados son la hipertensión, asociado al incremento de la viscosidad en la sangre y por aumento del hematocrito. ⁽²¹⁾

El tratamiento con darbepoetina en recién nacidos prematuros provoca una buena respuesta eritropoyética la cual se puede demostrar con el incremento de reticulocitos y el hematocrito, sin embargo para tal efecto se requiere la administración concomitante con hierro ya que durante la administración de eritropoyetina hay aumento en el consumo de hierro, lo cual se puede observar cuando disminuyen los valores de ferritina. ⁽¹⁹⁾

Tabla 1: Comparación entre eritropoyetina recombinante humana y darbepoetina.

	Eritropoyetina ⁽⁵⁾	Darbepoetina ⁽¹⁹⁾
Mecanismo de acción	Estimulación de eritropoyesis en estímulo de hipoxia.	Estimulación de eritropoyesis en estímulo de hipoxia.
Tiempo de vida media	Hasta 24 horas	Hasta 43 horas
Dosis estandar	250UI/kg/dosis	4-10mcg/kg/dosis
Esquema de aplicación	Tres veces por semana por 4 – 6 semanas	Una vez por semana por 4 semanas
Costo	\$483.00 (Roche)	\$ 5744.50 (AMGEN)

ESQUEMA DE REEMPLAZO DE HIERRO

El hierro oral es efectivo para mejorar las reservas de hierro en bebés con anemia neonatal. En una revisión sistemática de lactantes con bajo peso al nacer, entre 0,6 y 6 mg / kg por día de hierro oral que se inició entre la primera y la quinta semana de edad evitó la anemia ID a los 6 a 12 meses. ⁽²³⁾

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomendaron que todos los lactantes nacidos antes de las 37 semanas de gestación quienes fueron alimentados con seno materno deben recibir al menos 2-3mg/kg al día de hierro elemental por al menos 12 meses. Ambas organizaciones coinciden que la leche materna es una inadecuada fuente de hierro para el recién nacido nacido con peso bajo.

Ambas asociaciones recomiendan la suplementación con hierro a partir de los 6 meses de edad a dosis de 2-3mg/kg/ por día para los lactantes nacidos a término o con peso mayor de 2000g, especialmente si fueron alimentados exclusivamente con leche materna.⁽²⁶⁾

Si un lactante recibió terapia con estimuladores de la eritropoyesis, la dosis de suplementación de hierro a dosis de 2 a 6mg/kg por día.⁽²⁶⁾

TRANSFUSIÓN

La transfusión de concentrados eritrocitarios provee un incremento inmediato en la entrega de oxígeno a los tejidos, además de ser una rápida y efectiva intervención para tratar anemia aguda, también reduce la morbilidad asociada con anemia crónica como a anemia de prematuro.

Sin embargo, la transfusión es una medida temporal, además de tener ciertas desventajas como inhibir la eritropoyesis y está asociada con un mayor riesgo de infección, enfermedad de injerto contra hospedero, daño pulmonar relacionado con transfusión, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y efectos tóxicos vinculados con las sustancias anticoagulantes o sustancias preservativas.

La indicación para la transfusión de concentrados eritrocitarios depende en gran medida de la velocidad de descenso de la hemoglobina. Por lo general, la necesidad de transfusión de un recién nacido depende de la presencia de los signos clínicos de hipoxia posterior a la reposición del volumen intravascular de la misma forma, en la anemia crónica se basa en la presencia de datos clínicos secundarios a la hipoxia (taquicardia, acidosis, poca ganancia ponderal, apnea) y el grado de necesidad de apoyo respiratorio que requiera el recién nacido. ⁽²⁷⁾

Aproximadamente el 90% de los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento se transfunden al menos una vez durante su estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales de corte en etapas tempranas es con un hematocrito por debajo del 40%. ⁽³⁾

Se encuentran descritos en la literatura varios criterios de transfusión en neonatos, variando de país en país. En México contamos con los criterios de transfusión que proporciona la guía de práctica clínica para los cuidados del recién nacido los cuales se citan a continuación:

INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS ERITROCITARIOS EN PACIENTES MENORES DE CUATRO MESES DE EDAD. ⁽³⁾

- A. Hto. menor de 20% con cuenta baja de reticulocitos y signos de hipoxia.
- B. Hto. menor de 30% en un niño con:
 - Menor de 35% de O₂ en campana cefálica
 - O₂ por cánula nasal
 - Presión mecánica asistida y/o intermitente
 - Apnea o bradicardia (más de seis episodios en seis horas o dos episodios en 24 horas que requieran máscara o bolsa de respiración y que están recibiendo dosis terapéuticas de metilxantinas)
 - Taquicardia o taquipnea significativa (FC >180/min, FR >80/min por 24 horas)

- Pobre ganancia ponderal (incremento menor de 10 g por día observado después de cuatro días a pesar de recibir un mínimo de 100 kcal/kg por día)
- C. Hto. menor de 35% en niños con:
 - Campana o casco cefálico con más de 35% de oxígeno
 - Presión mecánica asistida y/o intermitente
- D. Hto. menor de 45% en niños con:
 - Oxigenación por membrana extracorpórea
 - Cardiopatías congénitas cianógenas
- E. Neonatos menores de 24 horas de vida extrauterina con Hto. menor de 40% y Hb. menor a 13 g/dl.
- F. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor para mantener valores de hematocrito superior a 30% o valores de Hb. mayores a 10 g/dl.
- G. Pérdida aguda mayor al 10% del volumen sanguíneo total (VST) por flebotomía para estudios de laboratorio o cualquier otra causa de sangrado con una pérdida acumulativa en una semana o menos.

Otra referencia con la que contamos en nuestro país son los criterios de transfusión proporcionados por el Instituto Nacional de Perinatología: ⁽²⁷⁾

1. Pérdida sanguínea >10% del volumen sanguíneo total (VST) con signos de hipoxia o cuando la pérdida es >20% del VST
2. Recién nacidos de término y pretérmino con datos clínicos de hipoxia.
3. Hematocrito <30% (Hg <10g/dL) en ventilación mecánica con presión media de la vía aérea (MAP) >8cm H₂O y FiO₂ >40% en ventilador convencional o MAP >14cm H₂O y FiO₂ >40% en ventilador de alta frecuencia o cardiopatía congénita.
4. Hematocrito <25% (Hg <8g/dL) en ventilación mecánica con presión media de la vía aérea <8cm H₂O y FiO₂ <40% en ventilación de alta frecuencia.
5. Hematocrito <20% (Hb <7g/dL) y una o más de las siguientes situaciones:
 - a. Taquicardia por >24 horas (FC >180x) o taquipnea (FR>60x).

- b. Incremento al doble en el requerimiento de oxígeno respecto a las 48 horas previas.
 - c. Lactato sérico $>2.5\text{mEq}$ o acidosis metabólica aguda ($\text{pH} <7.2$)
 - d. Ganancia ponderal $<10\text{g/kg/día}$ con aporte calórica $>120\text{kcal/kg/día}$
 - e. Si va a ser sometido a cirugía mayor dentro de las próximas 72 horas.
 - f. 10 a 12 episodios de apneas en 12h o dos eventos en 24 horas que requieran PPI
6. Recién nacidos sin síntomas cuando el HTO $<18\%$ ($\text{Hg} <6\text{g/dL}$) asociado con cuenta de reticulocitos $<2\%$.

La transfusiones de eritrocitos pueden ser un recurso para salvar la vida de los recién nacidos con anemia grave o hemorragia activa. Sin embargo, existen riesgos de las transfusiones y siempre deben sobrepasarse frente a los beneficios potenciales.

Al menos dos riesgos de transfusiones son identificables para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. El primero es la asociación entre las transfusiones en los primeros días después del nacimiento y la posterior aparición de hemorragia intraventricular grado 3 o 4 y enterocolitis.

En los últimos años, bebés prematuros han recibido menos transfusiones en comparación a décadas anteriores. Esta disminución se debe en parte a mayor conciencia de las morbilidades asociadas a las transfusiones como lesión pulmonar, reacciones de incompatibilidad y lesión intestinal. ⁽²⁷⁾

El desarrollo y adherencia a pautas para evitar transfusión, tales como el pinzamiento tardío del cordón, reducción de flebotomías han disminuido pérdidas y contribuyen de manera general a disminuir el número de transfusiones. ⁽⁸⁾

Estudios realizados por Henry & cols demostraron que las tasas de anemia neonatal así como el número de transfusiones disminuyeron con pautas preventivas tales como inicio de tratamiento con hierro, darbepoetina, pinzamiento de cordón y

disminución de pérdidas por flebotomía. Junto a ello, también se encontraron tasas más bajas de morbilidades como la enterocolitis necrotizante (Bell 2), retinopatía del prematuro o hemorragia ventricular. ⁽⁷⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prematuridad es la primera causa de morbilidad neonatal, a su vez representa la principal causa de morbilidad neurológica a corto y largo plazo. Además, se acompaña con múltiples comorbilidades que afectan el desarrollo de la mayoría de aparatos y sistemas.

Una de las comorbilidades más representativas es la anemia neonatal, causada por un grupo de condiciones propias del nacimiento, entre ellas, la hiperoxemia a la que se ven sometidos estos pacientes y la disminución de la producción de eritropoyetina llevando a una disminución de masa eritrocitaria y junto con ello afección a sistemas por hipoxia tanto aguda como crónica.

Se han desarrollado múltiples estrategias para la prevención de dicha patología, entre ellas, el uso de estimuladores de la eritropoyesis, de los cuales destaca el uso de la eritropoyetina recombinante humana exógena debido a la amplia bibliografía que respalda su uso y eficacia para la prevención de la anemia, sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos estimuladores que han dado mejores resultados que la eritropoyetina (EPO), tales como la darbepoetina.

La darbepoetina, resultado de la modificación de cinco bases nitrogenadas en la molécula de la EPO, se ha estudiado ampliamente y muestra ventajas ante la molécula original, entre ellas, mayor vida media y mayor estimulación a receptores lo que lleva a mayor aumento de eritropoyesis en comparación con la EPO, disminuyendo de esta manera el número de aplicaciones que requieren estos pacientes y la incidencia de anemia del prematuro, así como el número de transfusiones en estos pacientes.

De manera institucional, no se cuenta con eritropoyetina recombinante humana, por lo que en el Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM se optó por el uso recurrente de la darbepoetina para la prevención de la anemia neonatal.

¿Cuál fue el efecto de la darbepoetina en la anemia neonatal en el Hospital Regional de Tlalnepantla del 2016 al 2020?

4. JUSTIFICACIÓN

El nacimiento de un recién nacido prematuro representa un costo elevado para las instituciones de salud debido a la complejidad que requiere su atención médica así como los insumos y medicamentos requeridos para esto, sumado a esto, las amplias comorbilidades y complicaciones que estos niños pueden desarrollar, las cuales merman de manera importante la calidad de vida de estos pacientes así como la de su familia, por lo que la realización de intervenciones adecuadas, ayudan a disminuir estas comorbilidades y así garantizar una niñez con calidad de vida para estos pacientes y con ello reducir costos en la atención de complicaciones.

Una de esas intervenciones es el uso de estimuladores de la eritropoyesis, los cuales de manera institucional contamos con darbepoetina la cual se ha demostrado mediante ensayos clínicos su eficiencia para la prevención de anemia del prematuro, el uso de transfusiones y complicaciones asociadas.

El presente estudio tiene como fin informar acerca de los efectos que han presentado los recién nacidos prematuros de nuestro hospital con la aplicación de darbepoetina, con ello proponer nuevas estrategias que ayuden a reducir las complicaciones en estos pacientes.

Este estudio, será un parteaguas en el campo de la neonatología, no solo a nivel institucional, si no a nivel nacional ya que no se cuentan con estudios en el país que informen de los efectos de la darbepoetina en población mexicana, con esto contribuyendo a la investigación nacional y abriendo campo para nuevos protocolos de estudios, por citar algunos, la asociación de la darbepoetina con la retinopatía del prematuro así como sus efectos en el neurodesarrollo.

Este estudio se pondrá al alcance del público médico que desee una base para el desarrollo científico en pro del beneficio de la niñez mexicana.

5. OBJETIVO

5.1 OBJETIVO GENERAL

- a) Analizar los efectos de la aplicación de darbepoatina en la anemia neonatal en recién nacidos de peso muy bajo Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM del 2016 al 2020.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Identificar la incidencia de prematurez en el Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM,
- b) Revisar las principales causas del nacimiento prematuro de peso muy bajo al nacimiento en el Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM.
- c) Relacionar el efecto de la administración de la darbepoetina con el número de transfusiones aplicadas en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento.
- d) Identificar la relación existente entre la aplicación de darbepoetina en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento y el desarrollo de la retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular.

6. HIPÓTESIS

Si se administra darbepoetina en el recién nacido prematuro de peso muy bajo al nacimiento, disminuye la anemia y la cantidad de transfusiones.

6.1 HIPÓTESIS NEGATIVO

Si no se administra darbepoetina en el recién nacido prematuro de peso muy bajo al nacimiento, disminuye la anemia y la cantidad de transfusiones.

7. RECURSOS

Este estudio se realiza con recursos mixtos institucionales y del investigador.

8. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

8.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional de Tlalnepantla en el periodo comprendido de Enero del 2016 al Enero del 2020.

8.2 ÁREA DE TRABAJO

Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMyM, servicio de terapia intensiva neonatal.

8.3 LIMITE DE TIEMPO

1 de enero del 2016 al 31 de enero del 2020

8.4 TIEMPO DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo

8.5 METODOLOGÍA

Se realizará la revisión de expedientes clínicos de recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del 1 de Enero del 2016 al 31 de Enero del 2020 que cumplan con los criterios de inclusión, llenando la hoja de recolección de datos (ANEXO #1).

En todos los pacientes, se evaluó el sexo, la edad gestacional, el peso al nacimiento sustentados en la nota de ingreso, la cual forma parte del expediente clínico, así como las cifras de hemoglobina y hematocrito obtenidas de reportes de biometría hemática que se tomaron durante su hospitalización. En la hoja de recolección de

datos, el termino "Toma 1" representa la hemoglobina y hematocrito a las 12 o 24 horas de su ingreso al servicio, el termino "Toma 2" se refiere a los mismo resultados al momento del egreso del paciente.

En todos los pacientes, cuantificamos el número dosis de darbepoetina que se administraron, así como si presentaron algun efecto adverso durante su tratamiento. Ademas, se registra el numero de transfusiones que tuvieron dichos pacientes y si presentaron alguna complicación asociada al uso de la darbepoetina como hemorragia intraventricular o retinopatía del prematuro.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes nacidos en el Hospital Regional de Tlalnepantla ISSEMYM ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del 01 de enero de 2016 – 31 de enero de 2020.
- Pacientes prematuros: menor de 36 semanas de gestación
- Pacientes con peso igual o menor de 1500 gramos
- Pacientes egresados vivos a su domicilio
- Administración de Darbepoetina

9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Menos de 2 dosis de darbepoetina
- Inicio posterior a las 2 semanas de vida
- Enfermedades genéticas

9.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Defunción
- Alta voluntaria
- Expedientes clínicos incompletos o extraviados

10. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CLASIFICACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
RECIÉN NACIDO PREMATURO	Persona que nace antes del último día de la semana 37 de gestación (259 días), a partir de la FUM. Inmaduro: 20 – 23.6 SDG; Pre término Extremo: 26 – 32 SDG; Prematuro: 32 – 36 SDG Terminado: 37 – 42 SDG (11)	Independiente	Cualitativa nominal	Capurro Ballard Semanas de gestación
PESO NACIMIENTO AL	El peso de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento.	Independiente	Cuantitativa Continuas	Gramos
DARBEPOETINA	Derivado sintético modificado de cinco aminoácidos de la proteína EPO.	Dependiente	Cualitativa nominal	S/No
BIOMETRÍA HEMATICA	Valor de hemoglobina y hematocrito reportado.	Independiente	Cuantitativa continua	Hemoglobina: gramos/decilitro Hematocrito: Porcentaje
TRANSFUSIÓN SANGUINEA	Se define como la administración de glóbulos rojos en recién nacidos.	Dependiente	Cualitativa nominal	Número de transfusiones
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	Complicación en el recién nacido prematuro que se origina en matriz germinal subependimaria.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/No
RETINOPATÍA DEL PREMATURO	Detención del desarrollo neuronal y vascular de la retina en el niño prematuro que	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/No

	resultan en una aberrante vascularización de la retina.			
--	---	--	--	--

11. LINEAMIENTOS ÉTICOS

Este estudio está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

- **REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD**

De acuerdo al reglamento de la ley General de salud en Materia de Investigación, para la salud, títulos el primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No.313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

- **REGLAMENTO FEDERAL: TITULO 45, SECCIÓN 46** y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.
- **DECLARACIÓN DE HELSINKI:** Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmaran el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y autorización para usar datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

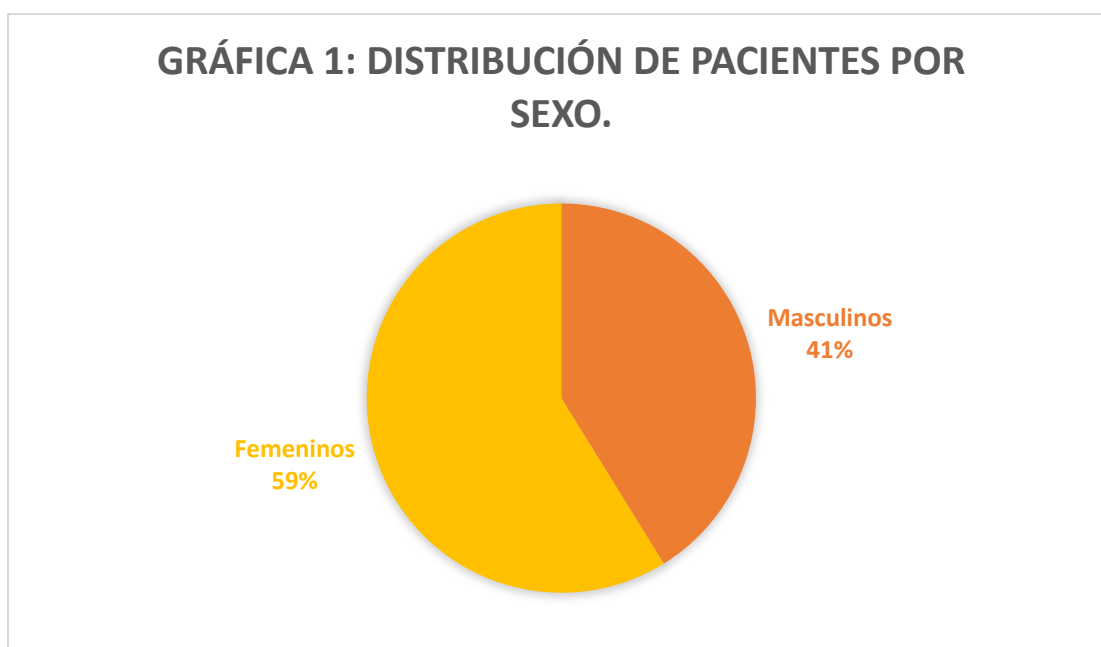
12. CONFLICTOS DE INTERESES

Sin conflictos de interes durante la realización de este estudio.

13.RESULTADOS

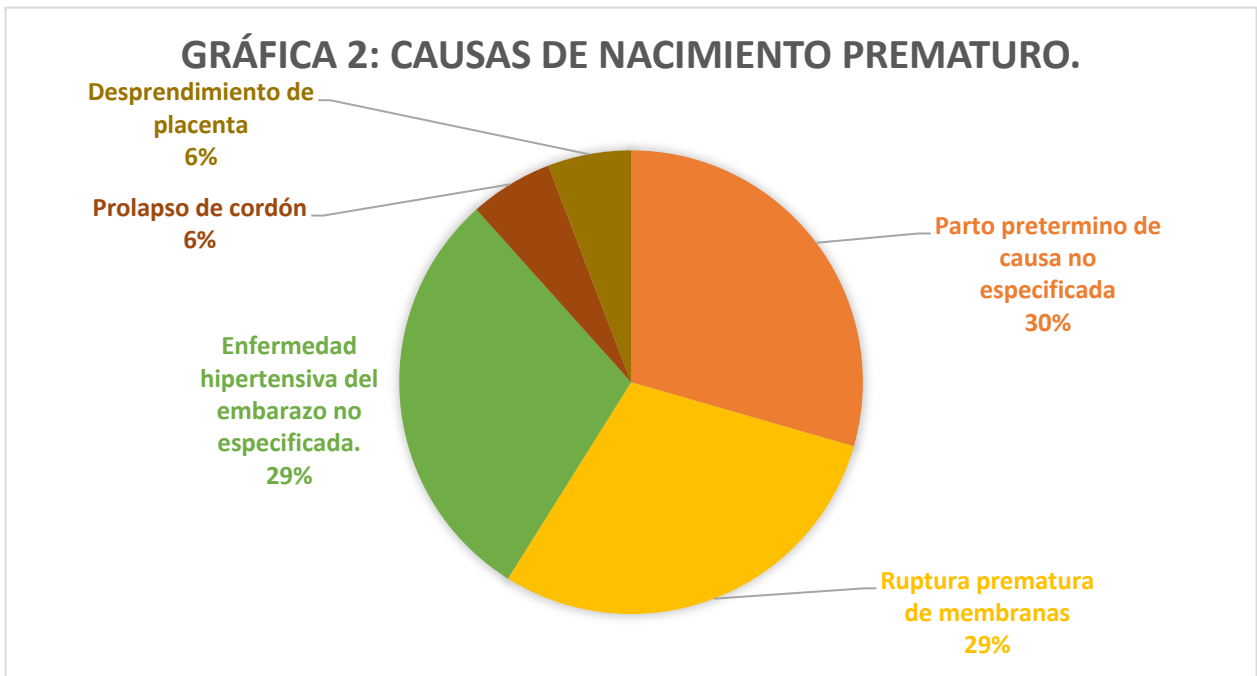
Se revisaron un total de 23 expedientes de recién nacidos obtenidos de los registros de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con el diagnóstico de “Peso muy bajo al nacimiento” en el periodo comprendido de Enero 2016 a Enero 2020, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión, 4 expedientes entraron a criterios de exclusión y 2 a criterios de eliminación.

Del total de expedientes con criterios de inclusión se obtuvieron los siguientes datos: La distribución por sexo fueron 41.1% masculinos (n= 7) y 58.8% femeninos (n= 10).



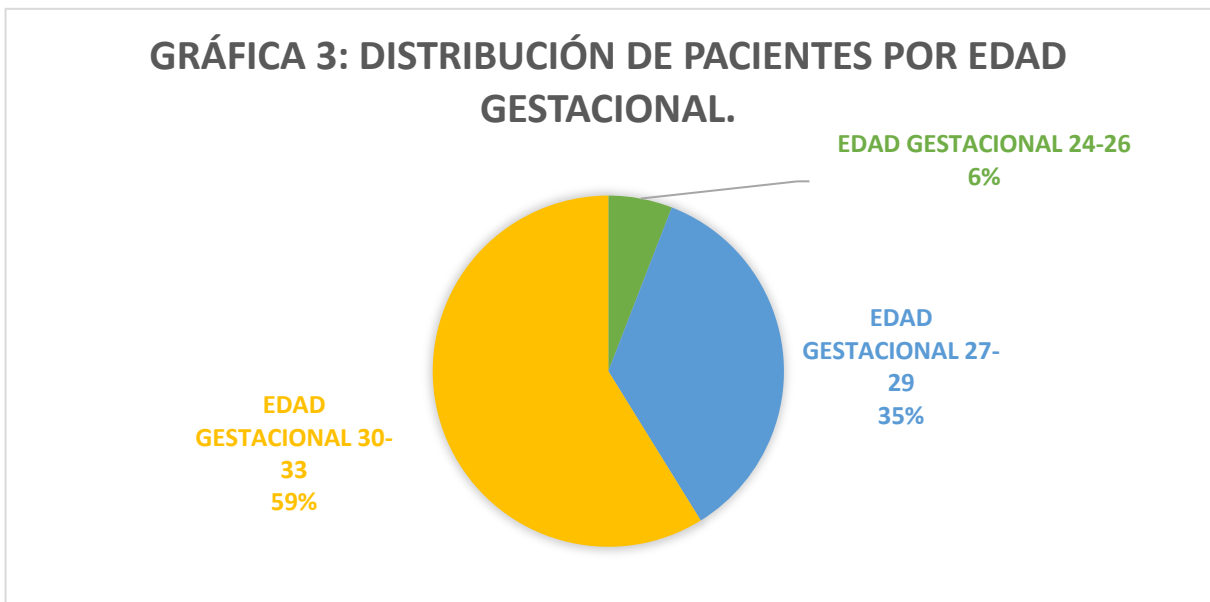
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Las causas de nacimiento prematuro que fueron plasmadas en los expedientes clínicos en orden decreciente son las siguientes: parto pretermino de causa no especificada (29.4%), ruptura prematura de membranas (29.4%), enfermedad hipertensiva del embarazo no especificada (29.4%), prolapso de cordón (5.8%) y desprendimiento de placenta (5.8%).



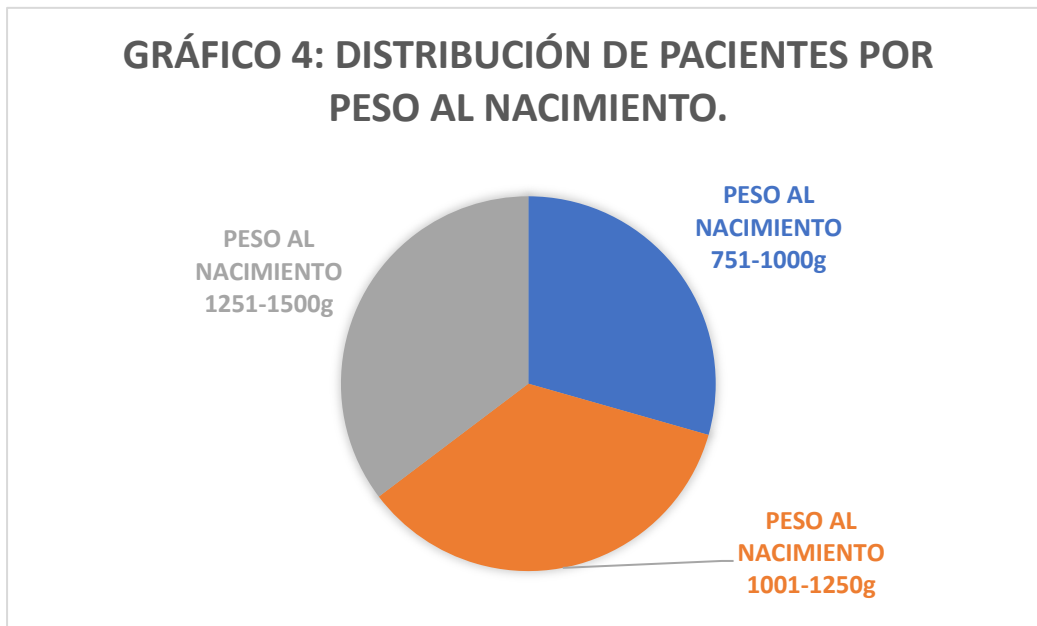
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se encontró que la edad de gestación al nacimiento se mantuvo en rango de 24 a 33 semanas de gestación con un promedio de 30 semanas (Gráfica 3), asimismo, el peso al nacimiento de dichos pacientes se encontró como mínimo de 760 gramos hasta 1460 gramos con un promedio de 1147 gramos (Gráfica 4).



Fuente: Hoja de recolección de datos.

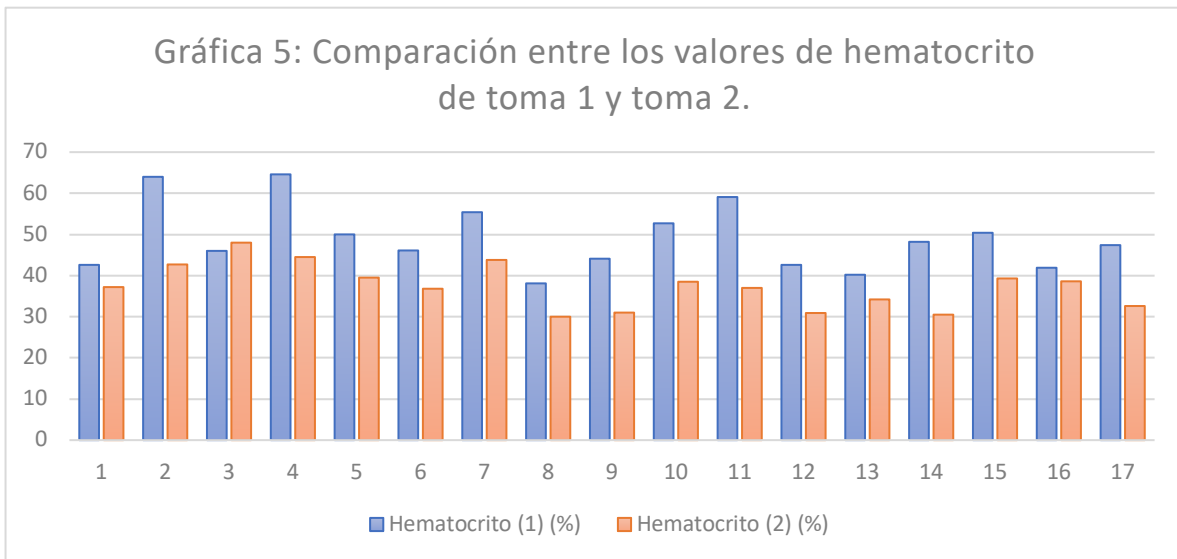
GRÁFICO 4: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR PESO AL NACIMIENTO.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

A todos los pacientes incluidos se tomó hemoglobina a las 24 horas de vida (toma 1) con valores variables de 13.1g/dL hasta 21g/dL con un promedio 16.2g/dL, además, contaron con valores de hematocrito entre 38.1% y 64.6%, encontrando una media de 49%.

Así mismo, la hemoglobina al egreso (toma 2) contó con valores desde 10.0 g/dL hasta 14.6g/dL con valores de hematocrito entre 30% a 48%. Se encontró una reducción promedio de 25% del valor de hematocrito desde el ingreso hasta el egreso. (Gráfico 5)



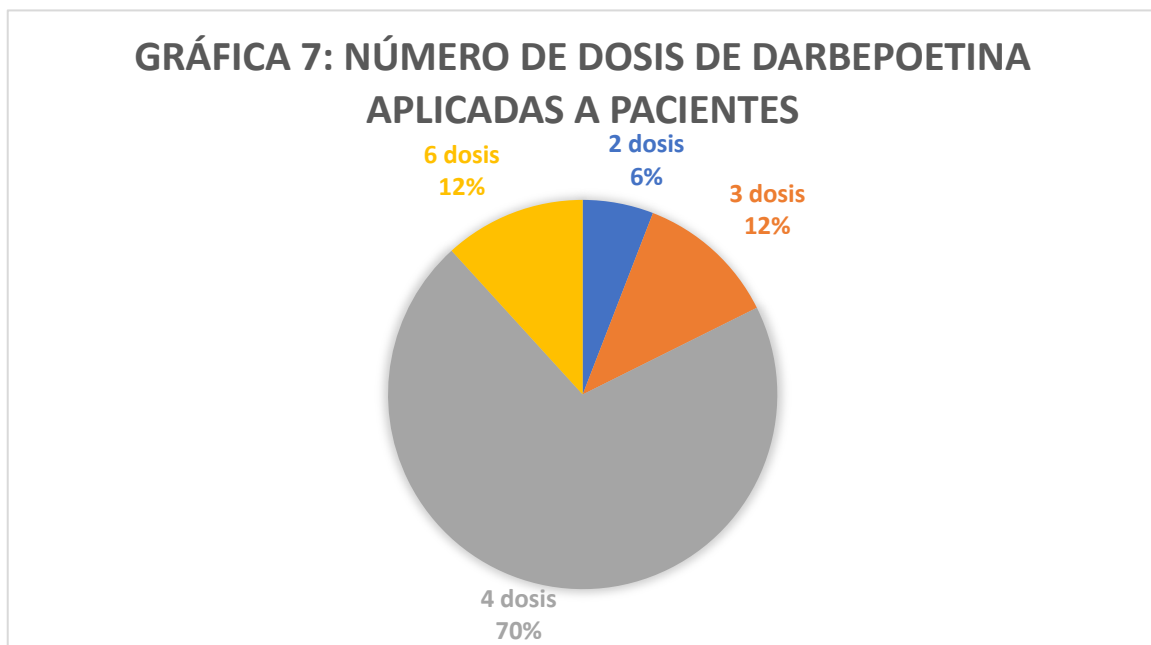
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se revisó la edad de vida extrauterina a la que se dio inicio la aplicación de darbepoetina a dosis de 10mcg/kg, de los cuales, a de ellos (88.2%) se comenzó antes de los 7 días de vida observando que en las primeras 24 horas de vida se aplicó a 11 pacientes (73.3%); únicamente dos pacientes se indicó darbepoetina posterior a los 7 días de vida (11.7%). (Gráfica 6)



Fuente: Hoja de recolección de datos.

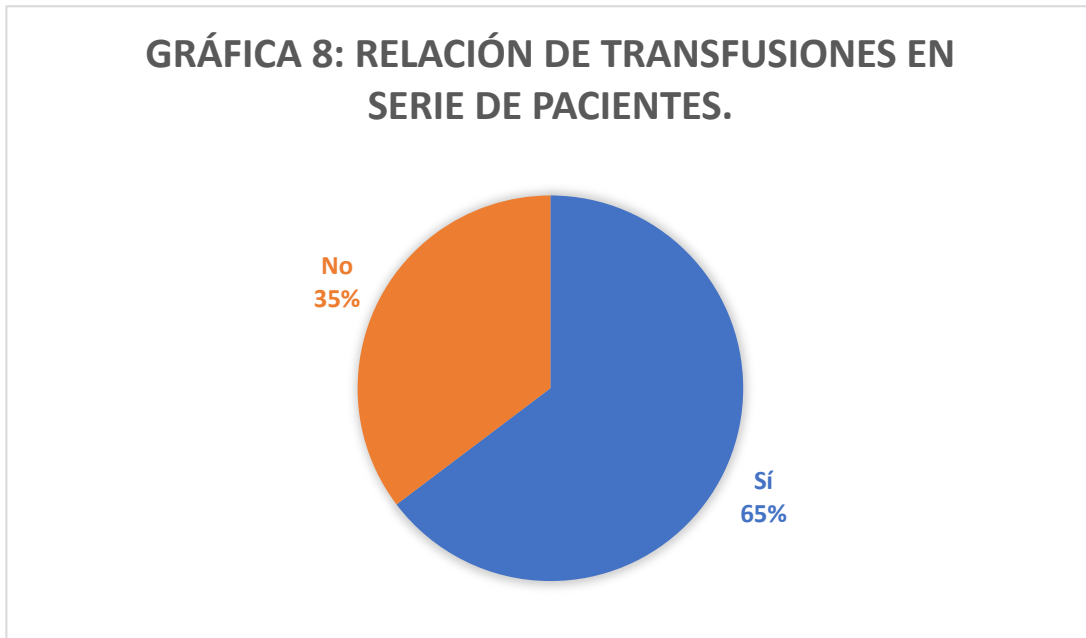
De los 17 pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina, 12 pacientes (70.5%) recibieron un esquema de cuatro dosis; dos pacientes (11.7%) recibieron esquema de tres dosis consignado en el expediente clínicos en ambos casos por falta de medicamento; un paciente (5.8%) únicamente recibió dos dosis de medicamento, éste fue suspendido posterior a aparición de efectos secundarios, así mismo, dos pacientes (11.7%) completaron un esquema de 4 dosis y posteriormente se aplicaron 2 dosis más, de esta manera, contabilizando 6 dosis totales. (Gráfica 7)



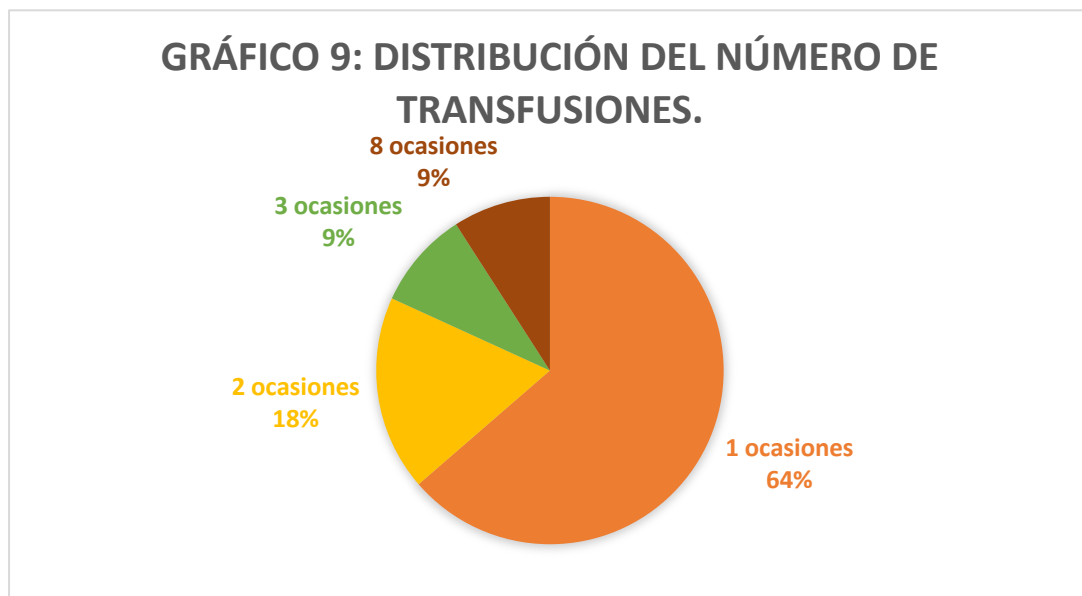
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se contabilizaron el número total de transfusiones que recibieron los pacientes durante su estancia intrahospitalaria así como las indicaciones de estas: de los 17 pacientes, seis (35%) no requirieron manejo con hemocomponentes (gráfica 8), asimismo, el resto de ellos (64.7%) se transfundió al menos una vez, distribuyéndose de la siguiente manera: siete pacientes (63.3%) únicamente se transfundieron en una ocasión, en dos pacientes (18.1%) se utilizaron hemocomponentes en dos ocasiones distintas, un paciente (9%) ameritó transfusión

en tres ocasiones distintas y otro paciente (9%) utilizó ocho paquetes eritrocitarios (gráfica 9).



Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

El promedio de uso de hemocomponentes en este grupo de pacientes es 1.2 ocasiones durante su estancia intrahospitalaria. Ningun paciente reporto efectos adversos al uso de hemocomponentes.

Se revisaron los efectos adversos asociados a la aplicación de darbepoetina, reportando solamente un paciente (5.8%) la presencia de hiperleucocitosis por lo cual se decidió suspender esquema de aplicación. (gráfico 10)



Fuente: Hoja de recolección de datos.

El paciente que recibió dos dosis de darbepoetina no presentó retinopatía, de los dos pacientes que recibieron tres dosis, uno de ellos no presentó retinopatía y el otro no fue valorable, 12 pacientes recibieron 4 dosis el 83.3 % (n=10) no presentaron retinopatía, 1 presentó retinopatía (8.3%) y el otro paciente (8.3%) no fue posible valorarlo. Dos pacientes recibieron 6 dosis y ninguno presentó retinopatía. Del total de los pacientes, el 82.4% (n = 14) no presentó retinopatía, el 11.8% (n=2) no fue valorable y únicamente un paciente sí desarrolló retinopatía.

Tabla 2: Relación de número de dosis de darbepoetina con diagnóstico de retinopatía del prematuro

	Sí	No	No valorable	Total
2 dosis	0	1	0	1
3 dosis	1	0	1	2
4 dosis	1	10	1	12
6 dosis	0	2	0	2
Total	2	13	2	17

Fuente: Hoja de recolección de datos.

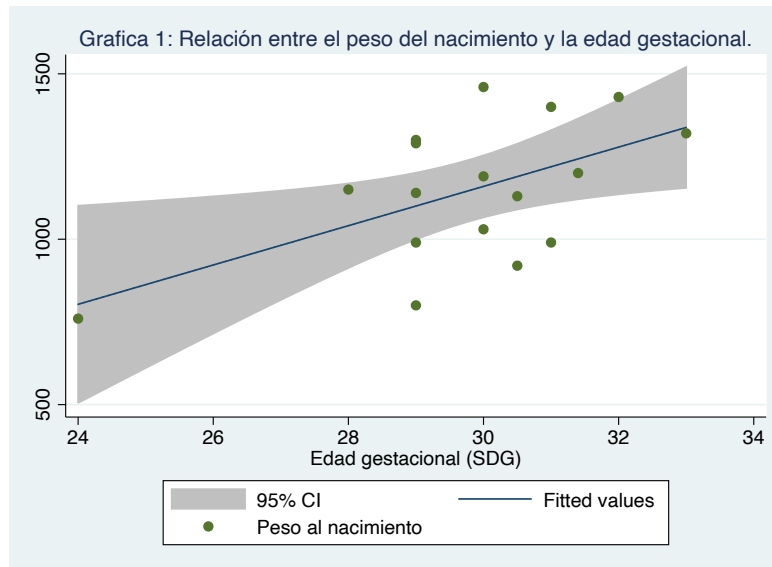
El paciente que recibió 2 dosis de darbepoetina no presentó hemorragia intraventricular; de los dos pacientes que recibieron tres dosis ninguno presentó hemorragia durante su internamiento; de los 12 que recibieron 4 dosis, el 83.3% (n=10) no presentaron hemorragia y el 16.6% (n=2) presentaron imágenes compatibles con hemorragia intraventricular de grado variable, y de los pacientes que recibieron 6 dosis, ninguno presentó hemorragia.

Tabla 3: Relación de número de dosis de darbepoetina con diagnóstico de hemorragia intraventricular.

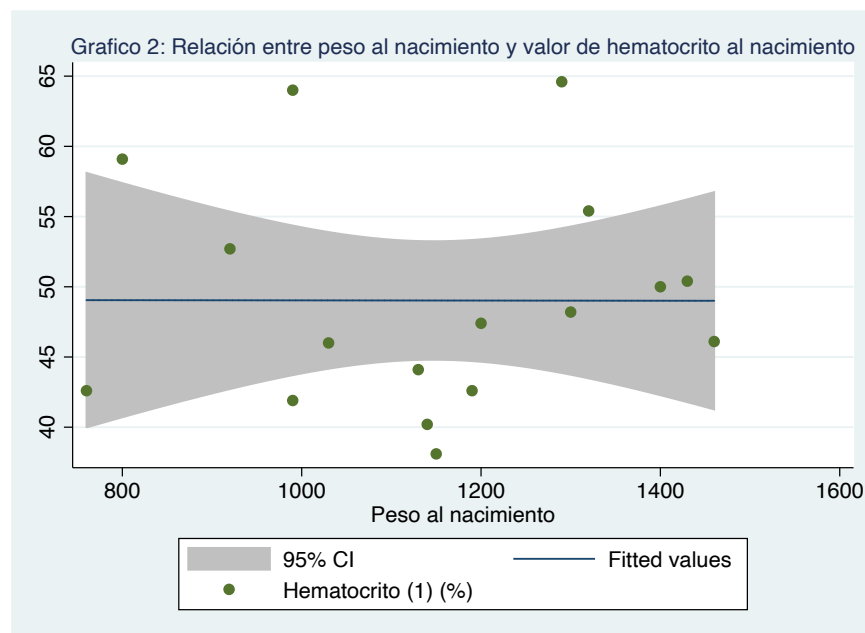
	Sí	No	Total
2 dosis	0	1	1
3 dosis	0	2	2
4 dosis	2	10	12
6 dosis	0	2	2
Total	2	15	17

Fuente: Hoja de recolección de datos.

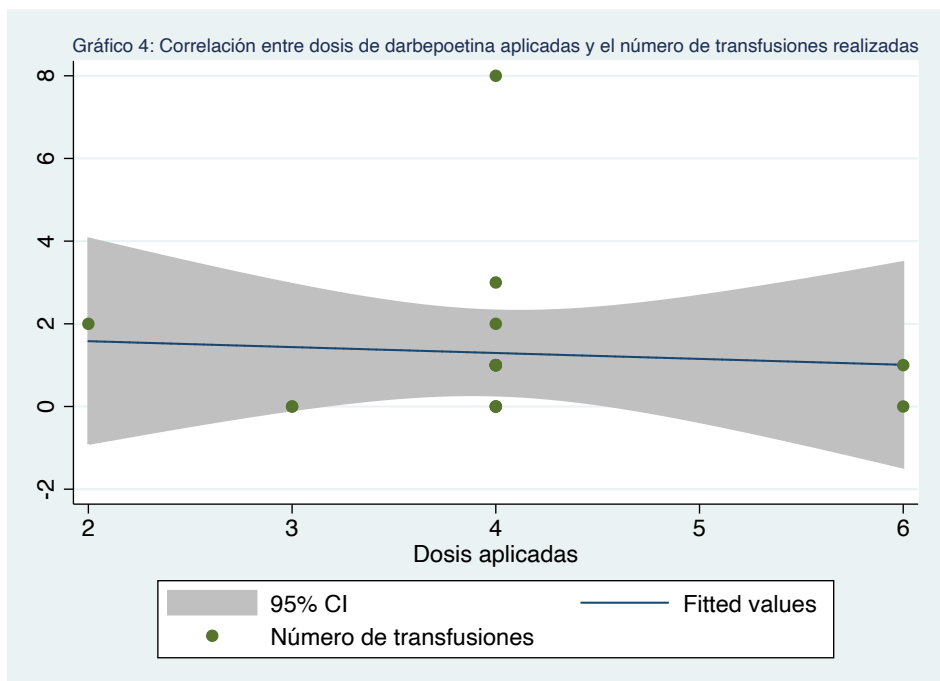
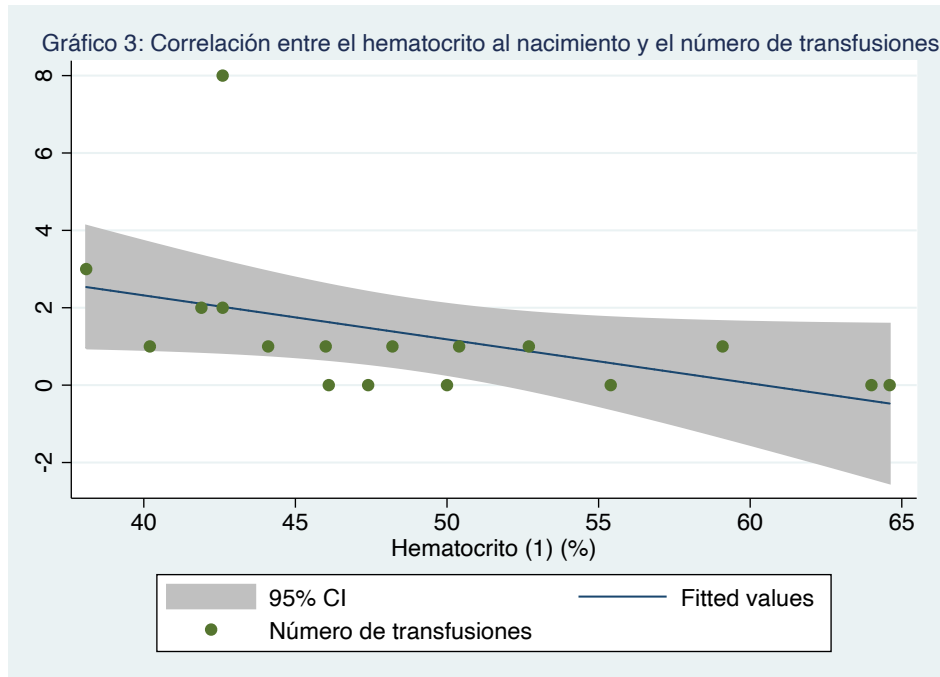
Usando el sistema operativo STATA 14, se realizó una correlación de variables, encontrando una correlación positiva fuerte (0.55) entre la edad gestacional y el peso al nacimiento (Gráfica 1).



Se encontro una correlación practicamente nula (-0.0017) entre el peso al nacimiento y el hematocrito a las 24 horas de vida.



Ademas, tambien se encontro una correñación negativa (-0.45) entre el hematocrito al nacimiento y el número de transfusiones realizadas, junto a ello una relación negativa discreta (-0.18) en las aplicaciones de darbepoetina y el número de hemotransfusiones realizadas.



Aplicando un modelo de regresión lineal para determinar la relación existente entre variables correlacionadas se encontró lo siguiente:

- Sin intervenciones, el promedio de transfusiones se mantiene en 1.8 ocasiones por internamiento, por cada dosis aplicada de darbepoetina, disminuye 0.14 los eventos de transfusión ($P=0.79$).
- Tomando en cuenta el valor de hematocrito inicial, el número de transfusiones disminuye en 0.28 ocasiones por cada dosis aplicada en nuestros pacientes. ($p=0.40$)

14. DISCUSIÓN

En la población mexicana, en series realizadas de pacientes prematuros, en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) reportan una incidencia de 19.4/100 recién nacidos vivos ⁽³⁰⁾.

Otra serie de pacientes que analiza la incidencia de prematuridad en hospitales de segundo nivel del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) a nivel nacional, reporta una incidencia variable de 4.6 hasta 9.2 por cada 100 recién nacidos vivos en diferentes estados del país, encontrándose el Estado de México en su región oriente hasta 6.6/100 recién nacidos vivos. ⁽³⁰⁾

En nuestro hospital, el cuál brinda atención de segundo nivel a población derechohabiente y que se encuentra en la región oriente del Estado de México, se reporta una incidencia de prematuridad de 8.2/100 recién nacidos vivos y una incidencia de nacimientos con peso muy bajo al nacimiento de 2.2/100 recién nacidos vivos, observando una notable diferencia entre los hospitales del IMSS y el INPer, esto puede ser debido a las diferencias poblacionales que atiende cada instituto de salud: el INPer es un Instituto de referencia nacional que atiende población con patología neonatal de riesgo, por otro lado, el IMSS atiende a una vasta población de derechohabientes lo que se traduce a un aumento sustancial de la cantidad de nacimientos en éstas dos instituciones comparado con la población que atiende nuestra unidad hospitalaria y, por lo tanto, la incidencia de nacimientos prematuros.

Las principales causas de nacimientos prematuro en nuestra unidad esta encabezado por trabajo de parto prematuro sin causa aparente, seguido por causas infecciosas y causas maternas en la cual prevaleció la enfermedad hipertensiva del embarazo.

30. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruiz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). Ginecol Obstet Mex. 2014; 82 (7): 465-4

A pesar de tener menor cantidad de nacimientos comparado con otros centros hospitalarios, las causas de nacimiento prematuro concuerdan con los estudios reportados a nivel internacional y nacional. ^(28,29)

Los prematuros de peso muy bajo nacidos en el HRT-ISSEMYM ingresan de manera rutinaria a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para manejo multidisciplinario de dichos pacientes y evitar complicaciones a corto y mediano plazo. Una de las estrategias desarrolladas, con base a bibliografía internacional, es la aplicación de estimuladores de la eritropoyesis, en este caso darbepoetina, para prevención y tratamiento de la anemia neonatal.

A todos los pacientes incluidos en éste estudio, los cuales tenían un peso al nacimiento promedio de 1147 gramos y edad gestacional de 29 semanas, se les administró darbepoetina a dosis de 10mcg/kg dosis semanal con un tiempo de inicio promedio de un día de vida, se encontró que recibieron, en promedio, 1.2 transfusiones durante su estancia intrahospitalaria.

En el ensayo clínico realizado por el Departamento de Neonatología del Hospital Estatal de Atlanta, Georgia, por Patel & Ohls, en el año 2016, incluyó un total de 18 pacientes con las mismas características de peso al nacimiento y edad gestacional a los cuales se les administró dosis escalonadas de darbepoetina, desde 2.5 hasta un máximo de 10mcg/kg, obteniendo como resultados que dichos pacientes requirieron un total de 1.3 transfusiones durante su estancia hospitalaria con la aplicación de dosis máxima. ⁽¹⁹⁾

En el estudio realizado en el Hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylan” en el 2011, comparó los diferentes esquema de aplicación de estimuladores de la eritropoyesis en pacientes de peso muy bajo al nacimiento, sin embargo, en dicho estudio se utilizó eritropoyetina, reportando en esa serie de pacientes un promedio de transfusión de 3.2 ocasiones con el esquema de aplicación temprano y tardío. ⁽¹³⁾

Con lo citado anteriormente, se puede observar que los efectos de la darbepoetina sobre los pacientes de peso bajo son comparables con otros observados en otras partes del mundo y, además, su uso disminuye de manera significativa la cantidad de transfusiones comparado con la eritropoyetina.

Se aplicó un modelo de regresión logística para determinar la relación entre la aplicación de darbepoetina y la aparición de complicaciones tales como ROP y HIV, pero debido al tamaño de la muestra de nuestro estudio, estos son estadísticamente no significativos ($p=0.05$), sin embargo, Patel & Ohls no reportaron diferencias significativas para el desarrollo de ROP, en cambio, otros autores como Romagnoli menciona que la administración temprana aumenta el riesgo de desarrollo de ROP grado 2 pero, se realiza la observación de que los resultados obtenidos no son representativos y se sugiere continuar con el estudio de éste efecto en recién nacidos pretermino.

En nuestra unidad, una de las estrategias que se ha optado para disminuir el desarrollo de ROP es evitar la hiperoxigenación en pacientes prematuros, además de tamizaje y valoración temprana por el servicio de oftalmología lo que ha logrado una disminución de la aparición de esta patología junto con el uso de la darbepoetina.

El estudio encabezado por Faucheré realizado en julio del 2015, analizaron los efectos de dosis altas de darbepoetina y sus efectos en neuroprotección reportando no encontrar diferencias significativas en la aparición de HIV a pesar de que histológicamente se ha encontrado aumento de vascularidad y engrosamiento de matriz germinal en modelos animales. En nuestro hospital se realizan estrategias como tamizaje con ultrasonografía transfontanelar para detección de hemorragia intraventricular aunado a la administración de darbepoetina para neuroprotección. Se requiere seguimiento de estos pacientes para observar los efectos en el neurodesarrollo a largo plazo.

15. CONCLUSIONES.

La darbepoetina es un estimulante de la eritropoyesis de nueva generación cuyos efectos continúan en constante evaluación, sobre todo en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento en donde se utiliza para el tratamiento y prevención de la anemia neonatal, logrando un efecto positivo al disminuir la cantidad de hemotransfusiones realizadas a estos pacientes durante su estancia intrahospitalaria comparado con otros estimulantes, tales como la eritropoyetina.

Además, sus beneficios se extienden a coadyuvar a la prevención de la retinopatía del prematuro y de la hemorragia intraventricular.

Se requiere investigación a mayor escala para evaluar de manera más precisa efectos a corto y largo plazo, siendo éste trabajo una base para continuar estudios al respecto en nuestro hospital.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. J.P. Vogel et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology xxx (2018) 1e10
2. GPC Tratamiento de la anemia del prematuro. Evidencia y recomendaciones. GPC IMSS-540-12
3. GPC Manejo del recién nacido premature sano en la sala de prematuros. Evidencias y recomendaciones. GPC-IMSS-362-10
4. Ohlsson, A., & Aher, S. M. (2014). Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews.
5. Galvis C, Lee M, Pleitez J, Uria M; 1. Fisiología de la anemia neonatal. Integrantes del IV Consenso SIBEN. Manual Práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Edimed, 2013
6. Azar Pedro. Anemia del Recién Nacido Prematuro. Recomendaciones Para el Tratamiento. Comité de Estudios Fetonatales. Arch. Argent. Pediatr. 2000; 98 (4): 247
7. Rojas Escalante Elio. Anemias del Recién Nacido. Guía Para el Uso de Eritropoyetina. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 2001, 20
8. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. Clin. Perinatol. 2000 Sep.; 27:681-96.
9. Yeo CL, Choo S, Ho LY. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion needs in preterm infants. J. Paediatr. Child Health 2001; 37: 352-358.
10. Salvado A, Ramolfo P, Escobar M, Nunez A, Aguayo I, Standen J et al. Early erythropoietin use for the prevention of anemia in premature infants (Uso precoz de la eritropoyetina en la prevencion de la anemia del prematuro). Revista Médica de Chile 2000; 128:1313-7.
11. AherS, OhlssonA. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.

12. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Larguía M, Digregorio J, Vecchiarelli C, Valverde R, García C, Subotovsky P, Solana C, Gorenstein A. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000 May; 105:1066.
13. Esteban H. Uso de eritropoyetina temprana versus tardía para la reducción de transfusiones sanguínea en prematuros de la UCIN del Hospital General de Tllanepantla “Valle Ceylan”; 2013
14. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Murakami T, Kobayashi T, Masuda S, Nagao M, Yoshimura N, Takagi. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005 Aug.; 353(8):782-92.
15. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE, et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates. *J Perinatol.* 2005;25:725-30. PubMed PMID: 16151471.
16. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84(Suppl.): 3–10.
17. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. Aranesp 980291 Study Group. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 2003;39:2026 – 34.
18. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants; results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066 – 72.
19. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE, et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates. *J Perinatol.* 2005;25:725-30. PubMed PMID: 16151471.
20. Baserga, M. C., Beachy, J. C., Roberts, J. K., Ward, R. M., DiGeronimo, R. J., Walsh, W. F. Yoder, B. A. (2015). Darbepoetin administration to neonates

- undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatric Research*, 78(3), 315–322
21. Figueras Aloy J. Eritropoyetina en Neonatología. *Anales de Pediatría*. Barcelona 2010; 73 (6): 301 – 304
 22. Anemia ferropénica, *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 297–307
 23. Kling PJ, Coe CL. Iron homeostasis in pregnancy, the fetus, and the neonate. *NeoReviews*. 2016;17:e657–e664. doi: 10.1542/neo.17-11-e657
 24. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050
 25. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev*. 2011;69(suppl 1):S43–S48
 26. Kling P; Iron nutrition, erythrocytes and erythropoietin in the NICU Erythropoietic and Neuroprotective Effects; *NeoReviews*; Vol. 21 No. 2 February 2020
 27. Capítulo 10, Hematología; Guía de transfusión, Normas y procedimientos de Neonatología 2015, Instituto Nacional de Perinatología, 2015, pag 177-178.
 28. Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Pilar Bertran, A., Meraldi, M., Harris Requejo, J., ... Van Look, P. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38.
 29. Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Gülmezoglu, A. M. (2018). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*.
 30. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruiz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82 (7): 465-47

31. Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, et al. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr.* 2000; 159:627–8.
32. Fauchère, J.-C., Koller, B. M., Tschopp, A., Dame, C., Ruegger, C., Bucher, H. U., ... Wellmann, S. (2015). *Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. The Journal of Pediatrics*, 167(1), 52–57.e3.doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.052

17. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

ANEMIA DEL PREMATURO

PERIODO PREPATOGENICO		PERIODO PATOGENICO		
<p>AGENTE: HOSPEDERO: Recién Nacidos < 32 SDG o peso < 1500g Hiperoxia Flebotomías Deficit de hierro Hemorragia a cualquier nivel</p> <p>AMBIENTALES: Infecciones maternas Patología obstetrica materna Pinzamiento temprano del cordón Anemia materna Deficit de hierro materno Hemorragia materna</p> <p>Nacimiento prematuro</p>		<pre> graph TD A[Disminución de masa eritrocitaria] --> B[Disminución de transporte de oxígeno] B --> A B --> C[Disminución de perfusión de oxígeno a tejidos] C --> D[Hipoxia tisular] D --> E[Choque] D --> F[Trastornos en órganos y sistemas] F --> G[Afección del neurodesarrollo] E --> H[Muerte] I[Falta de madurez de sistemas corporales (Hígado y riñón)] --> J[Hiperoxia continua secundaria] J --> K[Disminución de producción de EPO] K --> L[Baja respuesta a medular a EPO] L --> A M[Flebotomías por estudios] --> A M --> B M --> C M --> D M --> F M --> G </pre>		
Prevención primaria		Prevención secundaria.		Prevención terciaria.
Promoción a la salud	Protección específica	Diagnostico temprano	Tratamiento	Rehabilitación
Educación materna, Prevención y tratamiento infecciones maternas. Pinzamiento tardío de cordón Tratamiento de anemia materna Evitar flebotomías innecesarias Evitar hiperoxemia.		Historia clínica. Antecedentes perinatales. Signos y sintomas de bajo gasto o choque. Valores de hemoglobina y hematocrito.	<p>Agudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Transfusión sanguínea (15ml/kg) siguiendo protocolos para transfusión <p>Crónico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hierro suplementario Estimuladores de eritropoyesis 	Protección neuronal Vigilancia de neurodesarrollo Estimulación temprana

18. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.	Nombre	Clave	Sexo	Edad gestacional	Peso al nacimiento	Hemoglobina (1)	Dosis de darbepoetina aplicadas	Días de estancia intrahospitalaria	Hemoglobina (2)	Transfusión	No. transfusiones	Volumen total	Eventos adversos	RPO	HIV