



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Anemia en el recién nacido. Actualización

Anemia in the newborn. Update

Liset Juan-Simon<sup>1</sup>  , Luis Enrique Echevarría-Martínez<sup>1</sup> , Nuvia Suárez-García<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”, Pinar del Río. Cuba

**Recibido:** 05 de abril de 2022

**Aceptado:** 12 de mayo de 2023

**Publicado:** 16 de junio de 2023

**Citar como:** Juan-Simon L, Echevarría-Martínez LE, Suárez-García N. Anemia en el recién nacido. Actualización. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5595. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5595>

### RESUMEN

**Introducción:** la anemia del recién nacido es un grave problema de salud pública al causar mortalidad y morbilidad infantil en la vida neonatal temprana.

**Objetivo:** actualizar los conocimientos de anemia en el recién nacido para poder trazar estrategias que contribuyan al diagnóstico y tratamiento temprano, oportuno y certero.

**Métodos:** se consultaron las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, SCielo y en el buscador Google académico en busca de artículos publicados en español e inglés hasta la actualidad relacionados con la temática. Utilizamos como referencia 24 artículos tomados como base para la presente revisión bibliográfica.

**Desarrollo:** la anemia es una disminución de la masa de glóbulos rojos y/o la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para la edad y sexo. Se origina por una falla en la producción, pérdida o hemólisis de glóbulos rojos. Con mayor prevalencia en el período neonatal, en prematuros, cuyas causas pueden ser multifactoriales o en curso de otras co-morbilidades. La severidad así como la respuesta al tratamiento incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades aún más graves repercutiendo en la calidad de vida.

**Conclusiones:** se desarrolló una actualización de anemia neonatal permitiendo un manejo óptimo y actualizado de la misma, útil para los servicios de neonatología y el personal en formación.

**Palabras clave:** Recién Nacido; Anemia; Tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** anemia in the newborn is a serious public health problem causing infant mortality and morbidity in early neonatal life.

**Objective:** to update knowledge on anemia in the newborn in order to outline strategies that contribute to early, timely and accurate diagnosis and treatment.

**Methods:** the databases Pubmed, Cochrane Library, SCielo and the academic Google search engine were consulted in search of articles published in Spanish and English up to the present time related to the subject. We used as reference 24 articles taken as a basis for the present bibliographic review.

**Development:** anemia is a decrease in red blood cell mass and/or hemoglobin concentration below the second standard deviation from the mean for age and sex. It is caused by a failure in the production, loss or hemolysis of red blood cells. It is most prevalent in the neonatal period, in premature infants, whose causes may be multifactorial or in the course of other comorbidities. The severity as well as the response to treatment increases the risk of developing even more serious diseases with repercussions on quality of life.

**Conclusions:** an update on neonatal anemia was developed allowing an optimal and updated management of neonatal anemia, useful for neonatology services and personnel in training.

**Keywords:** Infant, Newborn; Anemia; Treatment.

## INTRODUCCIÓN

La anemia es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Alrededor de dos mil millones de personas padecen anemia, 68,36 (8,8 %) millones viven con discapacidad y un millón de muertes se producen en África y el sudeste asiático. La prevalencia general y la gravedad de la anemia en los países de economía baja pueden llegar al 50 al 80 % y al 10 al 20 %, respectivamente. La anemia del recién nacido es un grave problema de salud pública al causar mortalidad y morbilidad infantil en la vida neonatal temprana. Su prevalencia es muy alta en el África subsahariana y oscila entre el 23 y el 66 %.<sup>(1)</sup>

De acuerdo con las cifras de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) elaborada por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) en el 2016 se estimó que un 43,6 % de la población peruana comprendida entre los 6 meses y tres años padece de anemia, siendo esta cifra aún más alta en las zonas rurales (53,4 %) que en las zonas urbanas del país (39,9 %). La anemia se define como la disminución de la masa de glóbulos rojos por debajo del límite de satisfacción de las necesidades fisiológicas del organismo. Sin embargo, de manera práctica, se utiliza como umbral diagnóstico para anemia una hemoglobina o hematocrito igual o menor al percentil cinco para la edad, raza y sexo del paciente. Debido a ello, es importante considerar que, en el caso de los recién nacidos, la edad gestacional al nacer es un factor muy importante y que no existe un solo punto de corte, sino una curva de valores que deberían tomarse en consideración para diagnosticar si un niño está anémico o no.<sup>(2)</sup>

La anemia por deficiencia nutricional es una causa común de morbilidad en todo el mundo en todos los grupos de edades. Afecta a un estimado de 1 a 2 mil millones de personas y los recién nacidos son los grupos más vulnerables junto a las mujeres embarazadas. También es más grave en los países en desarrollo que tienen una ingesta inadecuada de hierro, un programa de implementación de intervención deficiente y servicios de infraestructura deficientes para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la anemia a nivel de los establecimientos de salud.<sup>(1)</sup>

En Cuba esta afección constituye un problema nutricional de gran magnitud que afecta a los niños de seis a 24 meses de edad. La causa principal de su aparición radica en la dieta, pues el aporte de hierro alimentario es insuficiente en cantidad y calidad, con una biodisponibilidad que no sobrepasa el 5 %. La magnitud del problema combinado con el impacto funcional de esa deficiencia sobre la calidad de vida, requiere de medidas efectivas que contribuyan a su reducción.<sup>(3)</sup>

El período neonatal es el más dinámico debido a las profundas variaciones y ajustes durante el tránsito del feto desde la vida dependiente, hipóxica e intrauterina a la vida neonatal totalmente independiente. Aunque el feto es alimentado y protegido por la madre, puede verse influido por la ingesta nutricional materna y la anemia.<sup>(1)</sup>

La anemia en el recién nacido puede ser originada por una falla en la producción de glóbulos rojos, pérdida de glóbulos rojos secundaria a hemorragia microscópica o macroscópica o debido a hemólisis.<sup>(4)</sup>

La anemia en los recién nacidos constituye un problema complejo y tiene un cuadro hematológico particular debido a la variación en dichos perfiles. Puede producir un grave evento agudo que amenaza la vida. También causa deterioro en el desarrollo cerebral, retraso en la maduración del cerebro, rendimiento escolar y capacidades de trabajo deficientes en años posteriores, retraso en el crecimiento, hipoxia de tejidos y órganos, desarrollo cognitivo, motor y socioemocional más deficiente.<sup>(1)</sup>

Precisamente la anemia en la etapa neonatal constituye uno de los problemas de salud más importantes y frecuentes especialmente en grupos de riesgo como los pretérminos, cuyo enfoque perinatólogico tiene prioridad en la actualidad. En el servicio de Neonatología del Hospital General Docente: " Abel Santamaría Cuadrado " de Pinar del Río, único centro de referencia para la atención al menor de 1500 gramos y resto de la morbilidad neonatal en los primeros 28 días de vida, se presenta este trastorno de forma frecuente, constituyendo un importante problema de salud que condiciona la necesidad del conocimiento por lo cual se realizó una revisión actualizada de anemias en el recién nacido con el objetivo de actualizar los conocimientos para un mejor manejo de esta enfermedad. El objetivo de esta investigación es actualizar los conocimientos de la anemia neonatal permitiendo un manejo óptimo y actualizado de la misma.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, SCielo y en el buscador Google académico en busca de artículos publicados hasta la actualidad relacionados con relacionados con la anemia en el recién nacido. Se utilizaron los términos "Recién nacido; Anemia; Tratamiento". Se emplearon artículos en idioma español e inglés. La búsqueda resultó en la selección de 24 artículos tomados como base para la presente revisión bibliográfica, con un porcentaje de actualización de más del 75 %.

## DESARROLLO

Se define anemia como una disminución de la masa de glóbulos rojos y /o de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para la edad y sexo.<sup>(5)</sup>

En general el diagnóstico de anemia se establece cuando se observa una hematocrito o hemoglobina de o por debajo del percentil 5 para la edad, raza y sexo del paciente. Dicho esto, es importante aclarar que en el caso de los recién nacidos (cero-dos meses de edad según la OMS) el diagnóstico de anemia en el infante plantea un reto diagnóstico toda vez que los niveles de hemoglobina muestran una curva descendente continua y el percentil cinco cambia según el peso al nacer, edad, raza y sexo del paciente. Debido a ello no existen puntos de corte claros que permitan clasificar la anemia del recién nacido de manera clara e indubitable y la recomendación es que cualquier recién nacido con anemia sea evaluado por un especialista en neonatología independientemente de su peso al nacer, edad, raza y sexo del paciente.<sup>(2)</sup>

Comprender el desarrollo del sistema hematopoyético es esencial para realizar una evaluación de los recién nacidos con anemia. Brevemente, la eritropoyesis comienza en el saco vitelino a las dos semanas de gestación, generando células que expresan hemoglobina embrionaria. A las seis semanas de gestación, el hígado se convierte en el sitio predominante de la producción de glóbulos rojos, y las células producidas principalmente expresan hemoglobina fetal. Hasta los seis meses de gestación, la médula ósea no se convierte en el sitio principal de la hematopoyesis. A lo largo de la vida fetal, los eritrocitos disminuyen de tamaño y aumentan en número: el hematocrito aumenta de 30 % a 40 % durante el segundo trimestre de 50 % a 63 % a término. En la gestación tardía y después del nacimiento, los glóbulos rojos cambian gradualmente de la producción de hemoglobina fetal a hemoglobina adulta.<sup>(2)</sup>

Los valores considerados normales de hemoglobina y hematocrito dependen de la edad gestacional y los días de vida. En general, en la primera semana de vida los valores normales de hemoglobina y hematocrito a nivel central deben ser mayores a 15gr/dl y 45 % respectivamente. Si tenemos en cuenta la edad gestacional, en recién nacidos a término el valor normal de hemoglobina en el primer día de vida corresponde a valores entre 14-20gr/dl, mientras que en prematuros el valor puede oscilar entre 13,5-19gr/dl.<sup>(6)</sup>

Las tres causas principales de anemia en los recién nacidos son la pérdida de sangre, la disminución de la producción de glóbulos rojos y el aumento de la degradación de los eritrocitos.<sup>(7)</sup>

Las causas de pérdida de sangre incluyen: prenatal (transfusión feto-fetal, transfusión fetomaterna); intraparto (accidentes obstétricos, malformaciones vasculares placentarias o vasos del cordón umbilical); posparto (hemorragia interna, extracciones excesivas). La falta de producción puede ser secundaria a anemia hipoplásica fisiológica (producida en el recién nacido a término entre las seis a 12 semanas de vida y en el prematuro entre las cuatro a 10 semanas de vida); Anemias aplásicas congénitas o secundarias (procesos infecciosos, hematológico). Entre las provocadas por la destrucción de glóbulos rojos destacamos: la hemólisis por incompatibilidad de grupo sanguíneo y Rh, la esferocitosis u otras hemoglobinopatías, infecciones o toxinas.<sup>(6)</sup>

## ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE

La pérdida de sangre, una causa común de anemia en el período neonatal, puede ser aguda o crónica, antes o durante el parto y en el período neonatal. Puede ser el resultado de hemorragias placentarias como placenta previa, desprendimiento de la placenta, anomalías del cordón umbilical a citar inserción velamentosa, hematoma, otras como cuando la sangre también se puede transfundir de un feto a otro en gestaciones gemelares monocoriales, entre otras. El parto traumático o hemorragia interna en el recién nacido por ruptura de vísceras macizas, hemorragias intracraneales frecuente en prematuros, asfixia, etc. En la mitad de todos los embarazos, la hemorragia feto-materna se puede demostrar mediante la identificación de las células fetales en la circulación materna. En algunos embarazos, estas pérdidas pueden ser graves, sin embargo, después del nacimiento los antecedentes, el cuadro clínico y complementarios son claves en el diagnóstico.<sup>(2,8,9)</sup>

La transfusión feto-materna (TFM) es el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna antes del parto o durante este. En la placenta, ocurre, fundamentalmente, al final del embarazo, un intercambio bidireccional de células y ácido desoxirribonucleico (ADN) fisiológico, sin significación clínica. Cuando el volumen es mayor de 30 ml y existe incompatibilidad sanguínea, se produce la isoimmunización materna. La TFM se considera masiva con valores mayores de 80-150 ml o más de 20 ml/kg de peso, aunque no hay consenso. Su frecuencia es desconocida; se estima en el 0,2-1 %. Si es aguda, hay mayor riesgo de mortalidad, Si es crónica, hidropis o secuelas neurológicas. El diagnóstico se basa en la detección de hematíes fetales en la sangre materna (test de Kleihauer o citometría de flujo). Este test es el método de referencia. Mide la hemoglobina F en la sangre materna y es positivo si es > 0,1 %. Actualmente, se puede usar la citometría de flujo, que mide el número de células fetales presentes en la sangre materna por medio de anticuerpos monoclonales específicos de la hemoglobina F. El volumen de sangre fetal observado en la circulación materna es predictor de la anemia.<sup>(8,10)</sup>

## ANEMIA POR DÉFICIT DE PRODUCCIÓN

La producción deteriorada de glóbulos rojos puede ser el resultado de trastornos adquiridos o congénitos como son la anemia de Diamond-Blackfan, la anemia de Fanconi, las anemias sideroblásticas y las anemias diseritropoyéticas congénitas.<sup>(2)</sup>

La anemia por Diamond-Blackfan es una anemia macrocítica congénita autosómica dominante rara que se caracteriza por el bloqueo de la eritropoyesis en la médula ósea, asociada a reticulocitopenia en un 50 % de los casos así como a una variedad de malformaciones congénitas.<sup>(2)</sup>

La anemia de Fanconi es un síndrome congénito autosómico recesivo caracterizado por diversas malformaciones congénitas, pancitopenia progresiva y predisposición a tumores malignos hematológicos y tumores sólidos.<sup>(2)</sup> Resulta en una enfermedad que debuta durante el primer año de vida, caracterizada por el desarrollo muy precoz de anemia macrocítica hiporregenerativa con hipoplasia medular selectiva eritroblástica en niños. Anteriormente se le conoció con varios términos: Anemia hipoplásica congénita, síndrome Blackfan-Diamond, síndrome Aase y síndrome Aase-Smith.<sup>(11)</sup>

La anemia de Blackfan Diamond es una enfermedad caracterizada por una deficiencia genética en la formación de las células eritropoyéticas madre probablemente debida a un defecto de los receptores para eritropoyetina en las células madre eritropoyéticas o a una ausencia en la médula ósea de los factores BFU-E y CFU-E. Esta anemia se incluye actualmente dentro de un emergente grupo de trastornos conocido como ribosomopatías. Su biología molecular ha sido extensamente explorada y en más del 50 % de los casos el desorden aparece como resultado de una haploinsuficiencia de las proteínas asociadas a cualquiera de las dos subunidades ribosomales, sin embargo, el mecanismo por el cual la haploinsuficiencia de estas proteínas conduce a un fallo eritroide, así como la presencia de algunas de las manifestaciones clínicas acompañantes no está aún bien esclarecido. Desde el punto de vista clínico la enfermedad se caracteriza por una anemia severa en el 10 % de los casos en el momento del nacimiento y que se desarrolla en el 90 % de los casos restantes en un plazo de 12 meses.<sup>(11)</sup>

Por su parte, las anemias sideroblásticas - que pueden ser adquiridas o congénitas-, son anemias producidas por la mala utilización de hierro que suelen formar parte de un síndrome mielodisplásico y causar una anemia normocítica-mormocrómica con alta dispersión de la curva de distribución eritrocítica o una anemia microcítica-hipocrómica con una sobrecarga de hierro y ferritina sérica. Las anemias diseritropoyéticas congénitas son un grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por la aparición de una anemia congénita secundaria a una eritropoyesis ineficaz con eritroblastos tardíos de características morfológicas heterogéneas en médula ósea y el desarrollo de hemocromatosis secundaria.<sup>(2)</sup>

La anemia del recién nacido puede deberse también a otros trastornos de la producción de glóbulos rojos como son enfermedades crónicas, malignidad o eritroblastopenia transitoria de la infancia, una anemia normocítica adquirida transitoria, que se cree que es el resultado del daño a los precursores eritroides por virus. De hecho, la mayoría de infecciones tienden a disminuir las concentraciones de hierro, alterando la síntesis de hemoglobina y produciendo una anemia secundaria, motivo por el cual siempre es importante también considerar a las infecciones como parte del diagnóstico diferencial de la anemia del recién nacido.<sup>(2)</sup>

## ANEMIA POR DESTRUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

La destrucción acelerada de glóbulos rojos puede ser mediada por la respuesta inmune o no. La anemia hemolítica isoimmune es causada por ABO, Rh o incompatibilidad de grupos sanguíneos menores entre la madre y el feto. Los anticuerpos maternos de inmunoglobulina G contra los antígenos fetales pueden atravesar la placenta e ingresar al torrente sanguíneo fetal, lo que causa hemólisis. Estos trastornos tienen un amplio espectro clínico, que va desde anemias hemolíticas leves y autolimitadas hasta hidropis fetal mortal. Debido a que los anticuerpos maternos pueden tardar meses en aclararse, los bebés afectados pueden experimentar una hemólisis prolongada.<sup>(2)</sup>

El Hidrops fetal es la acumulación anormal de líquido en al menos dos compartimientos fetales. Su origen puede ser inmune o no inmune. En los de causa no inmune, el parvovirus B19 es responsable de una parte importante, se replica en los precursores de glóbulos rojos principalmente en la médula ósea y el hígado fetal, lo que puede provocar hemólisis y aplasia de glóbulos rojos, puede causar anemia fetal y conducir a insuficiencia cardíaca con hidropesía fetal. En la actualidad, se cuenta con métodos de estudio para valorar compromiso fetal severo como la anemia fetal a través del doppler al realizar la medición de la velocidad de pico sistólico (VPS) de la arteria cerebral media (ACM), la cual es un marcador altamente sugestivo de anemia fetal, de igual forma también se cuenta con pruebas invasivas como la cordocentesis, la cual nos

permiten saber con exactitud los valores de hemoglobina fetal, lo que nos orienta hacia la terapia fetal adecuada en cada caso y mejorar el pronóstico neonatal.<sup>(12,13)</sup>

Dentro de las causas de ictericia patológica en el recién nacido están las de origen hemolítico y dentro de ellas predominan las inmunitarias. Éstas se manifiestan en las primeras horas de vida y son a consecuencia de una incompatibilidad entre el grupo materno y el del recién nacido, siendo los grupos Rh y ABO los más frecuentemente involucrados.<sup>(4)</sup>

La hemólisis secundaria por incompatibilidad a ABO se presenta en 12 % de los embarazos, el cuadro clínico es moderado y se manifiesta con hiperbilirrubinemia, pero no con anemia ni con hidropis. Sin embargo, la enfermedad hemolítica por ABO ha sido descrita como la principal causa de hiperbilirrubinemia extrema y Kernicterus.<sup>(4)</sup>

La incompatibilidad ABO generalmente ocurre cuando las madres tipo O portan fetos que son de tipo A o B. Debido a que los antígenos A y B están ampliamente distribuidos en el cuerpo, la incompatibilidad ABO típicamente es menos severa que la enfermedad Rh y no se ve afectada por el orden de nacimiento. Por el contrario, la enfermedad hemolítica Rh ocurre con poca frecuencia durante el primer embarazo porque la sensibilización típicamente es causada por la exposición materna a células fetales Rh positiva en el momento del parto. Con el uso generalizado de la inmunoglobulina Rh, la incompatibilidad Rh potencialmente mortal es ahora rara.<sup>(2)</sup>

La incompatibilidad por grupo Kell es una de las menos frecuentes (menos de 5 % de las anemias hemolíticas en conjunto con la incompatibilidad por grupo C y E). La enfermedad hemolítica por incompatibilidad al subgrupo Kell es una causa importante de hemólisis del recién nacido es la tercera causa de hemólisis en el recién nacido después de la incompatibilidad al Rh y ABO. El gen Kell se localiza en el cromosoma 7 (7q34). El sistema Kell se llamó así en honor a la primera mujer en quien se detectó este anticuerpo. Cuando los anticuerpos maternos son expresados a este antígeno, ataca a progenitores eritroides y crea lo que conocemos como anemia hipoproliferativa. Se llama hipoproliferativa porque el recuento de reticulocitos es bajo o normal y la hiperbilirrubinemia no es tan severa. Entre las enfermedades adquiridas no inmunológicas se encuentran: infección por citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, sepsis, coagulación intravascular diseminada. Mutaciones del citoesqueleto del eritrocito: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, entre otras. Anomalías en las enzimas del eritrocito: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato kinasa, talasemia alfa y gamma y hemoglobinas inestables.<sup>(4)</sup>

Las anomalías de la estructura de los RBC, la actividad enzimática o la producción de hemoglobina también pueden causar anemia hemolítica porque las células anormales se eliminan más rápidamente de la circulación. La esferocitosis hereditaria es uno de esos trastornos, causado por un defecto de la proteína del citoesqueleto que produce células frágiles e inflexibles.<sup>(2)</sup>

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, un trastorno enzimático ligado al cromosoma X, típicamente causa una anemia hemolítica episódica que ocurre en respuesta a la infección o al estrés oxidativo. La G6PD es crítica para la conversión de fosfato de dinucleótido nicotinamida adenina (NADP) a fosfato hidrógeno de dinucleótido nicotinamida adenina (NADPH) durante el metabolismo celular en la vía de las pentosas. La conversión es crítica para la producción de glutatión, un importante antioxidante que ayuda a proteger los eritrocitos contra el estrés oxidativo. La hemólisis puede ocurrir en respuesta a radicales y especies reactivas de oxígeno creado por estresores como infecciones, ciertos alimentos y medicamentos. Debido a que los eritrocitos transportan oxígeno, son particularmente vulnerables al estrés oxidativo.

La deficiencia de G6PD disminuye la habilidad del eritrocito para responder a los estresores oxidativos llevando a la formación de metahemoglobina, una condición que resulta en cianosis, arritmias, convulsiones y muerte.<sup>(2)</sup>

Los tres tipos de disparadores son infecciones, ciertos medicamentos y ciertos alimentos. La infección es la causa más común de anemia hemolítica aguda en pacientes con deficiencia de G6PD, particularmente por CMV, hepatitis A y B, neumonía o fiebre tifoidea; al mismo tiempo la deficiencia de G6PD incrementa la susceptibilidad a infecciones. Medicamentos: principalmente cloranfenicol, ciprofloxacina, glimepirida, glipizida, levofloxacina, azul de metileno, moxifloxacina, nitrofurantoína, nitroglicerina, fenazopiridina, primaquina, probenecid, sulfacetamida y otros. Los neonatos con deficiencia de G6PD tienen dos veces más probabilidad de desarrollar ictericia neonatal, y la ictericia puede ser más frecuente y severa en neonatos prematuros. La anemia hemolítica y la ictericia resultante debido a flavismo puede ocurrir en neonatos alimentados al seno materno de madres que ingieren habas. El recién nacido mostrará una hiperbilirrubinemia indirecta alta y persistente que puede ser severa, aumentando el riesgo de kernicterus si no se trata.<sup>(7)</sup>

Las talasemias son trastornos hereditarios causados por defectos en la síntesis de hemoglobina y se clasifican como alfa o beta según la cadena de globina afectada. Varían en severidad desde estados portadores silenciosos hasta hidropesía fetal fatal, según el tipo de talasemia, el número de genes afectados, la cantidad de producción de globina y la proporción de beta-globina producida.<sup>(2)</sup>

La anemia falciforme es otro trastorno de la producción de hemoglobina. Los niños que nacen con el rasgo falciforme no se ven afectados en gran medida, mientras que los que tienen anemia falciforme pueden experimentar anemia hemolítica asociada a una amplia gama de efectos clínicos. El inicio de los síntomas ocurre a medida que disminuye la cantidad de hemoglobina fetal y aumenta la hemoglobina S anormal, generalmente después de los cuatro meses de edad.<sup>(2)</sup>

Los bebés y niños pequeños pueden experimentar infecciones bacterianas graves, dactilitis, secuestro hepático o esplénico, crisis aplásicas, crisis vaso-oclusivas, síndrome torácico agudo, priapismo, accidente cerebrovascular y otras complicaciones. Otras hemoglobinopatías incluyen la hemoglobina E, la hemoglobinopatía más común en todo el mundo. La anemia hemolítica también puede ser causada por infección, hemangiomas, deficiencia de vitamina E y coagulación intravascular diseminada, entre otros trastornos.<sup>(2)</sup>

## LA ANEMIA Y SU DIAGNÓSTICO

El momento de aparición de la anemia puede orientar sobre su etiología. La anemia que aparece el primer día de vida puede derivar en anemia 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 a partir del mes de vida hasta el tercer mes puede derivar en anemia fisiológica, por falta de folatos, anemia hipoplásica congénita o anemia del prematuro. Para realizar una correcta aproximación diagnóstica en casos de cifras bajas de hemoglobina y hematocrito en un recién nacido debemos basarnos en la anamnesis y antecedentes obstétricos (alteraciones placentarias, tiempo de ligadura de cordón, fármacos, sangrado visible), antecedentes familiares (grupo sanguíneo y Rh, anemia, ictericia, litiasis biliar, esplenectomía) y pruebas complementarias que confirmarán el tipo de anemia.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico de anemia suele realizarse de manera indirecta mediante la medición del nivel de hemoglobina o del hematocrito, dependiendo de la disponibilidad. En la práctica médica diaria la hemoglobina es la prueba diagnóstica más utilizada para diagnosticar anemia, aunque en los casos en que se necesaria un diagnóstico rápido y se carece de pruebas rápidas, el hematocrito puede resultar una alternativa más fácil y conveniente.<sup>(2)</sup>

Entre las pruebas a solicitar destacamos el hemograma y reticulocitos, que en los primeros tres días de vida, debe estar entre el 4-6 % del valor total de glóbulos rojos. Están elevados en anemias por pérdidas crónicas o hemolíticas y disminuidas en infecciones y defectos de producción. La bilirrubina está elevada en casos de hemólisis. En todos los casos, especialmente ante la sospecha de hemólisis, es importante determinar el grupo sanguíneo y el Rh junto con el Coombs directo. Otras pruebas a realizar para determinar la etiología de la anemia son: morfología de glóbulos rojos en sangre periférica, determinación del valor de hemoglobina fetal en sangre materna, estudio de coagulación, prueba serológica (Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, parvovirus y sífilis). Las pruebas de imagen como la ecografía (abdominal y transfontanelar) en el recién nacido son necesarias para descartar hemorragia interna.<sup>(6)</sup>

La "anemia fisiológica" por lo general se observa a las seis-nueve semanas de edad, producto de la disminución drástica de la eritropoyesis después del nacimiento como resultado del aumento de la oxigenación tisular y una producción reducida de eritropoyetina. Por ejemplo, en el caso de los recién nacidos a término, los niveles de hemoglobina al nacer (>14 g/dL) suelen disminuir a menos de 11g/dL a las seis-nueve semanas de edad producto de la anemia fisiológica (también conocida como "nadir fisiológico").<sup>(2)</sup>

De ahí que para diferenciar la anemia fisiológica de una anemia patológica en los infantes se sugiere utilizar los siguientes criterios: 1) Anemia (Hb <13,5 g/dL) durante el primer mes de vida; 2) anemia con un nivel de Hb más bajo a lo observado en la anemia fisiológica (<9,5 g/dL); y, 3) signos de hemólisis (p. e. ictericia, ictericia escleral u orina oscura) o síntomas de anemia (p. e. irritabilidad o desnutrición). De estar frente a una anemia patológica el diagnóstico diferencial debe incluir sus causas más comunes en el caso de los infantes que son: pérdida de sangre (incluyendo corte tardío del cordón umbilical o tomas de muestras de sangre a repetición), enfermedad hemolítica inmune (llámese incompatibilidad Rh o ABO), infección congénita, transfusión gemelar y anemia hemolítica congénita (llámese esferocitosis hereditaria o deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD]). De observarse hiperbilirrubinemia se debe sospechar de una etiología hemolítica. Mientras que de observarse microcitosis se debe sospechar de pérdida crónica de sangre intrauterina o talasemia.<sup>(2)</sup>

En el caso de los recién nacidos prematuros estos suelen nacer con niveles patológicos de hemoglobina ("anemia de la prematuridad") debido a que tienen una producción de eritropoyetina alterada (debido a la función hepática inmadura) y sus glóbulos rojos tienen una vida media más corta. Por lo tanto, son más susceptibles a los efectos de la anemia fisiológica la cual ocurre más temprano (<seis semanas de edad) y ser más severa. Los bebés prematuros también experimentan una disminución en la concentración de hemoglobina después del nacimiento, con una disminución que típicamente es más abrupta y más profunda que en los recién nacidos a término, alcanzando niveles de hemoglobina de hasta 9 g/dL a las tres a seis semanas de edad.

Esta anemia de la prematuridad es probablemente el resultado de niveles más bajos de hemoglobina al nacer, disminución de la vida de los glóbulos rojos y una respuesta subóptima a la eritropoyetina, y puede ser más pronunciada en los lactantes más pequeños y prematuros. Durante la estadía en cuidados intensivos neonatales la anemia del prematuro puede ser exagerada por factores no fisiológicos, que incluyen muestras de sangre frecuentes para pruebas de laboratorio, el pinzamiento temprano del cordón umbilical ante una depresión, añadiéndose la eritropoyesis tardía estando acompañados por síntomas clínicos significativos.<sup>(2)</sup>

Establecer la causa de la anemia en un recién nacido prematuro puede ser un desafío. Clínicamente, la hemorragia fetomaterna (FMH, por sus siglas en inglés) puede ser difícil de diagnosticar; la afección a menudo se presenta solo después de la manifestación de anemia fetal grave. La FMH se puede confirmar determinando la fracción de hemoglobina fetal F en la madre, que tradicionalmente se realiza mediante la prueba de Kleihauer-Betke (KBT).<sup>(14)</sup>

Las causas más frecuentes de anemia en este grupo incluyen: inadecuada producción de eritrocitos por eritropoyesis ineficaz, debido a la producción insuficiente de eritropoyetina; acortamiento de la vida media o hemólisis, debido a menores concentraciones de ATP intracelular y de carnitina, menor actividad enzimática, mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica y fragmentación de la membrana; pérdidas sanguíneas: por transfusión fetomaterna, fetoplacentaria, gemelo a gemelo y extracciones repetidas.<sup>(15)</sup>

## LA ANEMIA NEONATAL Y SU MANEJO

En los primeros días de vida la pérdida de sangre se ha asociado con una mayor morbilidad, discapacidades del desarrollo neurológico y mortalidad en los recién nacidos muy prematuros, por ello es importante concebir la transfusión placentaria como ahorro de sangre y preservar el volumen sanguíneo en el niño desde el nacimiento. En el caso de los infantes y recién nacidos a término con anemia moderada o severa la primera recomendación es prevenir la necesidad de una transfusión sanguínea. Para ello la recomendación general es implementar medidas preventivas como el pinzamiento tardío del cordón umbilical (entre uno y tres minutos después del nacimiento según la desaparición de latidos en el cordón), la reducción de las pérdidas de sangre iatrogénica (específicamente limitando al mínimo el volumen y la cantidad de tomas de muestra de sangre), procurar una administración temprana de suplementos de hierro y promover la adherencia a las guías de transfusión sanguínea.

Estas medidas en general son mucho más efectivas en el caso de los recién nacidos pretérmino que en los recién nacidos a término. Por ejemplo, en los recién nacidos pretérmino el pinzamiento tardío del cordón se ha asociado a un incremento de los niveles de hemoglobina y de los depósitos de hierro con una disminución del riesgo de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante mientras que en el caso de los recién nacidos a término estos beneficios son menos evidentes y se condicionan a que exista el acceso a tratamiento con fototerapia para ictericia.<sup>(2,16)</sup>

El manejo del recién nacido anémico debe incluir una historia clínica y un examen físico minuciosos, con especial atención a su estado cardiovascular, ictericia, organomegalia y cualquier otra anomalía física. La evaluación inicial de laboratorio debe incluir un hemograma completo con índices de glóbulos rojos, un recuento de reticulocitos, un frotis de sangre periférica y una prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs). Estos resultados pueden ayudar a dirigir pruebas adicionales. El tratamiento se guiará por la gravedad clínica de la anemia y la enfermedad subyacente. Pueden requerirse transfusiones para restablecer la oxigenación tisular adecuada y expandir el volumen de sangre circulante, y ciertas condiciones clínicas pueden requerir un manejo especializado.<sup>(2)</sup>

En el caso de los recién nacidos a término con anemia ferropénica leve, la recomendación es ofrecerles suplementos de hierro, ya sea cambiando a una fórmula fortificada con hierro o iniciando suplementación de la lactancia materna con gotas de hierro con dosis de 3 mg de hierro por kg/día, sujetas a reevaluación a las cuatro semanas. Si hay una respuesta positiva, llámese un incremento de los niveles de hemoglobina  $>1$  g/dl o a un valor dentro del rango normal, se recomienda continuar con las gotas de hierro (o fórmula fortificada con hierro) durante dos meses más y luego suspenderlas.

De estar recibiendo fórmula fortificada con hierro se recomienda mantener la misma hasta de 12 meses de edad. Si no hay una respuesta positiva, se recomienda verificar la adherencia al tratamiento y evaluar la concentración de ferritina sérica. Una concentración de ferritina sérica  $>15$   $\mu\text{g/L}$  sugiere que la anemia no se debe a deficiencia de hierro. Posteriormente, se recomienda reevaluar de manera integral a todos los recién nacidos que fueron anémicos a los 15 o 18 meses de edad ya que los efectos a largo plazo de una anemia a muy temprana edad incluyen trastornos en el desarrollo físico y cognitivo en la niñez.<sup>(2)</sup>

En la actualidad, la aplicación profiláctica de eritropoyetina en el prematuro y el ordeño del cordón umbilical, puede prevenir la anemia por pérdidas sanguíneas y sus complicaciones, el último procedimiento, al favorecer la transferencia de un volumen de sangre mayor que el que se consigue con el pinzamiento.<sup>(15)</sup>

Por otro lado, el uso de microanálisis, cantidades más pequeñas de sangre para pruebas diagnósticas, así como el uso de instrumentos transcutáneos y líneas intravenosas o arteriales permanentes para mediciones de laboratorio han reducido en gran medida las pérdidas de sangre iatrogénica y, por lo tanto, la necesidad de transfusión de productos sanguíneos. De la misma manera, la adherencia a las guías de transfusión sanguínea también se ha asociado a una reducción del número de transfusiones sanguíneas.<sup>(2)</sup>

En la TFM, clásicamente, el tratamiento se basa en restaurar la capacidad de transporte de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) y la volemia con transfusión de concentrado de hematíes, aunque, en ocasiones, esa sobrecarga de volumen puede dar lugar a un empeoramiento clínico con resultados fatales. El tratamiento de esta patología debe realizarse de manera rápida y óptima en función de la situación hemodinámica del paciente.<sup>(10)</sup>

En neonatos muy prematuros, se ha usado tratamientos repetidos con dosis bajas de la eritropoyetina en la prevención de la enterocolitis necrotizante sin efectos adversos evidentes, respaldando que cuando se hace temprano y profilácticamente tiene múltiples efectos beneficiosos en estos niños, con especial indicación en aquellos con riesgo de dicha enfermedad.<sup>(16,17)</sup>

La anemia severa del recién nacido es más frecuente recién nacidos muy prematuros que en recién nacidos a término, y su manejo se basa principalmente en la transfusión de glóbulos rojos. Dicho esto, es importante precisar que si bien el uso de productos sanguíneos está ampliamente extendido en la medicina neonatal, la evidencia sobre su beneficio potencial es extremadamente limitada. Estudios recientes sugieren que las transfusiones de glóbulos rojos en recién nacidos pueden incrementar el riesgo de enterocolitis necrosante, transferencia de agentes infecciosos, displasia broncopulmonar y trastornos en su desarrollo neurológico.

De ahí que la controversia sobre el balance riesgos y beneficios atribuible al uso de transfusiones de glóbulos rojos es aún controversial y requiere de más estudios. Uno de los principales problemas para decidir cuándo transfundir a un recién nacido es la falta de una definición clara y consensuada para anemia severa del recién nacido. Ante la falta de esta definición se han ensayado diferentes puntos de corte específicos para hemoglobina.

De estos, uno de los que viene ganando popularidad para definir la anemia severa en neonatos, sobretodo porque ya ha sido probado en diferentes ensayos clínicos, es un nivel de hemoglobina límite de 8 g/dL o menor. Con respecto al volumen a transfundir, estos suelen variar entre 5 y 20 ml/kg. Mientras aún se carecen de evidencias suficientes para establecer un volumen óptimo de transfusión para recién nacidos, se ha señalado que volúmenes de 20ml/kg se asocian con un menor riesgo de requerir transfusiones a repetición.<sup>(2)</sup>

No obstante estudios recientes han encontrado asociación de anemia severa y transfusiones de glóbulos rojos (RBC) con displasia broncopulmonar (BPD), enterocolitis necrotizante y retinopatía en bebés prematuros especialmente los más pequeños donde un mayor volumen y un mayor número de transfusiones de glóbulos rojos están relacionados directamente con su gravedad por lo cual deben adoptarse métodos médicos para prevenir la anemia grave y reducir las transfusiones de glóbulos rojos por los riesgos que lleva implícito.<sup>(18,19,20)</sup>

El uso de los umbrales más bajos, 11 g/dL para bebés gravemente enfermos y 7 g/dL para bebés estables, reducirá las transfusiones, conservará la sangre para los pacientes más necesitados y reducirá los riesgos asociados con las transfusiones. La carga de probar la seguridad recae en cualquiera que proponga usar umbrales más altos o más bajos que los estudiados. El pinzamiento tardío del cordón al nacer, las medidas para minimizar las pérdidas de sangre por flebotomía y las buenas prácticas nutricionales también son medios importantes para limitar la necesidad de transfusión de sangre. Se hace necesario disponer de nuevas herramientas y tomar decisiones individualizadas y preventivas eficaces para cada paciente en especial aquel nacido prematuramente.<sup>(21,22,23,24)</sup>

## CONCLUSIONES

La anemia del recién nacido es una patología compleja cuyo diagnóstico y manejo es todavía en muchos aspectos bastante controversial. De ahí que se recomienda que todo recién nacido con sospecha de anemia reciba un manejo especializado e individualizado valorándose su estado de salud integralmente y reciba una óptima conducta sin desencadenar otras complicaciones o incluso influir negativamente en el neurodesarrollo y calidad de vida de los niños. Enfermedades poco frecuentes también pueden presentarse en la práctica clínica diaria. Debemos hacer un correcto diagnóstico diferencial y así garantizar el tratamiento idóneo. Con esta revisión, se desarrolló una actualización de anemia neonatal permitiendo un manejo óptimo y actualizado de la misma, útil para los servicios de neonatología y el personal en formación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tiruneh T, Shiferaw E, Enawgaw B. Prevalencia y factores asociados de anemia entre recién nacidos a término en el hospital especializado integral de la Universidad de Gondar, noroeste de Etiopía: un estudio transversal. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 20/02/2022]; 46(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0764-1>
2. Dávila-Aliaga CR, Paucar-Zegarra R, Quispe A. Anemia infantil. *Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 13 de febrero de 2019 [citado 14/06/2023]; 7(2): 46-52. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/118>
3. Romero-Reinaldo Y, Belaunde-Clausell A, Zamora-Torres A. Anemia ferropénica en lactantes ingresados en un servicio de pediatría. *Archivo Médico Camagüey* [Internet]. 2021 [citado 20/02/2022]; 25(5): 705-715. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/8194>
4. Crespo SD, Septián GJM, Ortiz ROE. Anemia hemolítica del recién nacido secundaria a incompatibilidad del subgrupo Kell. *An Med Asoc Med Hosp ABC* [Internet]. 2020 [citado 20/02/2022]; 65(2): 158-161. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2020/bc202m.pdf>
5. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 20/02/2022]; 115 (Supl4): s68-s82. Disponible: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n4a32s.pdf>
6. Alba JM, Piquer RG, Sirera JIC. Neonatal anemia, several possible reasons. *Int J Pregn & Chi Birth* [Internet]. 2018 [citado 20/02/2022]; 4(6): 166-167. Disponible en: <https://medcraveonline.com/PCB/neonatal-anemia-several-possible-reasons.html>
7. Harcke SJ, Rizzolo D, Harcke HT. G6PD deficiency: An Update. *JAAPA* [Internet]. 2019 [citado 20/02/2022]; 32 (11): 21-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609781/>
8. Espíritu Rojas E, Zumba K, Guillén-Pinto D. Hemorragia intraventricular en prematuros menores de 28 semanas en un hospital general de Lima, 2013 – 2017. *Acta Med Peru* [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 38(1): 7-16. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172021000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000100007)
9. Manterola C. Hematoma subcapsular del hígado. Morfología y resultados del tratamiento quirúrgico. *Int. J. Morphol* [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 39(3): 886-889. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022021000300886&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022021000300886&script=sci_arttext)
10. Menéndez Hernando C, Chacón Aguilar R, Fariñas Salto M, Pérez Crespo R, et al. Anemia neonatal grave secundaria a transfusión feto-materna: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 11/01/2022]; 117(2): e142-e146. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n2a18.pdf>

11. Viñas Díaz O, Valdés Sojo C, Álvarez Reinoso S. Anemia de BlackfanDiamond. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2017 Ago [citado 21/02/2022]; 21(4): 110-115. Disponible en: [http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942017000400016&lng=es](http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400016&lng=es)
12. Muñiz FK, Romero AJ, Parra M. Hidrops fetal no inmune por parvovirus: manejo mediante transfusión intrauterina. Revista Biociencias [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 16(1): 10. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8453069>
13. Huertas Tacchino E. Anemia fetal, diagnóstico y manejo actual. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 2019, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 65(4): 511- 517. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322019000400015&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322019000400015&script=sci_arttext)
14. den Besten G, van der Weide K, Schuerman FABA, Michael Cotten C, Rondeel JMM. Establishing the Cause of Anemia in a Premature Newborn Infant. Lab Med [Internet]. 2018 Jul 5 [citado 11/01/2022]; 49(3): e74-e77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868870/>
15. Carrillo-Arteaga HS, Ureña-Martínez S, Isidoro-Jiménez G, Villasana-Carrillo. Eficacia del ordeño del cordón umbilical comparado con el pinzamiento temprano para prevenir la anemia en recién nacidos prematuros. Acta Pediatr. Mex [Internet]. 2019 mayo-junio [citado 11/01/2022]; 40(3): 122-132. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4236/423665714003/html/>
16. Wang Y, et al. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. J Transl Med [Internet]. 2020, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 18(1): 308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771013/>
17. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic [Internet]. 2020, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 2020(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014632/>
18. Persad E, Sibrecht G, Ringsten M, Karlelid S, Romantsik O, Ulinder T, et al. Interventions to minimize blood loss in very preterm infants—A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 16(2): 1-41. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246353>
19. Ming S, Zhang D, Chen L, Shi Y. Effects of anemia and red blood cell transfusion in preterm infants on the development of bronchopulmonary dysplasia: a propensity score analysis. All Life [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 14(1): 830-839. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/26895293.2021.1972350>
20. Song J, Dong H, Xu F, Wang Y, Li W, Jue Z, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates. PLoS ONE [Internet]. 2021, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 16(7): 1- 11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254810>

21. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2020, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 15(6): 1- 11. Disponible en: <https://en.x-mol.com/paper/article/1270661518576873472?recommendPaper=1433861459809202176>
22. Lopriore E. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. Am J Perinatol [Internet]. 2019, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 36(2): 37- 40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238357/>
23. Wang P, ET all. Restrictive versus liberal transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review with meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2020, Enero-Febrero [citado 11/01/2022]; 16(8): 1- 11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256810>
24. Bell EF. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers Arch Dis Child Fetal Neonatal [Internet]. 2022, Enero-Febrero [citado 01/01/2022 ]; 107: 126- 130. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/107/2/126>