

Ventilación y Administración de Surfactante en Enfermedad por Déficit de Surfactante

Mauricio Marín Rivera

Neonatología

Hospital Puerto Montt

Introducción

- Existe una amplia variedad en el manejo de Enfermedad por Déficit de Surfactante, pero existe una tendencia a ser cada vez menos invasivo
- Clínicos se han movido de indicaciones de surfactante según gases arteriales y radiografía de tórax a enfoque más pragmático → indicar surfactante según evaluación clínica (trabajo respiratorio y FiO₂ requerida) tempranamente en el curso de la enfermedad

Introducción

- Vermont-Oxford
 - 80% de los recién nacidos (RN) de 28 semanas
 - 95% de los RN de 24 semanas
- Publicaciones muestran que RN de 26-29 sem con EDS
 - 50% puede ser manejado sin intubación ni surfactante (Solo CPAP)

Introducción

Neonatology

Consensus Guidelines

Neonatology 2017;111:107–125
DOI: 10.1159/000448985

Received: June 16, 2016
Accepted after revision: August 8, 2016
Published online: September 21, 2016

European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update

David G. Sweet^a Virgilio Carnielli^b Gorm Greisen^c Mikko Hallman^d
Eren Ozek^e Richard Plavka^f Ola Didrik Saugstad^g Umberto Simeoni^h
Christian P. Speerⁱ Máximo Vento^j Gerard H.A. Visser^k Henry L. Halliday^l

^aRegional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital, Belfast, UK; ^bDepartment of Neonatology, University Polytechnic della Marche, University Hospital Ancona, Ancona, Italy; ^cDepartment of Neonatology, Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ^dDepartment of Pediatrics and Adolescence, Oulu University Hospital, and PEDEGO Research Unit, Medical Research Center, University of Oulu, Oulu, Finland; ^eDivision of Neonatology, Department of Pediatrics, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey; ^fDivision of Neonatology, Department of Obstetrics and Gynecology, General Faculty Hospital, and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ^gDepartment of Pediatric Research, Oslo University Hospital Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Norway; ^hDivision of Pediatrics, CHUV, and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁱDepartment of Pediatrics, University Children's Hospital, Würzburg, Germany; ^jNeonatal Research Unit, Department of Pediatrics, Health Research Institute La Fe, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain; ^kDivision of Obstetrics, Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre, Utrecht, The Netherlands; ^lDepartment of Child Health, Royal Maternity Hospital, Queen's University Belfast, Belfast, UK

Introducción

- Estabilización en inmediato:
 - Inicio precoz de CPAP
 - Titulación de Oxígeno
- Terapia con Surfactante
- Nuevos protocolos para administración de surfactante
- Minimizar el tiempo en ventilación mecánica (VM) con uso de cafeína y si es necesario corticoides post-natales
- Optimizar del soporte general

Estabilización en Inmediato

- Clampeo de Cordón: Esperar idealmente 60 seg para promover transfusión placentaria y mejorar condición hemodinámica.
- Considerar ordeño de cordón en casos de ligadura inmediata

Estabilización en Inmediato

- Concentración de Oxígeno:
 - 21% es mejor en reanimación de RN de término
 - 100% es probablemente dañino para prematuros (estrés oxidativo)
- Para alcanzar saturación transicional normal, usualmente se necesita O₂ en concentración de 30-40% en los primeros minutos de vida

Estabilización en Inmediato

- Comenzar con FiO₂ baja y subir pudiera ser mejor que comenzar alto y disminuir FiO₂, pero en RN muy inmaduros comenzar con 21% de O₂ puede ser muy bajo
- Menores de 30 semana con FiO₂ 30% y 21-30% para 28-31 semanas. Ajustar según oxímetro de pulso

Estabilización en Inmediato

- Reanimador en T es aconsejable ante bolsa autoinflable.
Entrega presiones medibles
- Succión de rutina no es necesaria
- CPAP puede ser entregado por máscara o cánula nasal

Estabilización en Inmediato

- RN con respiración espontánea: CPAP solo es lo óptimo. Presión positiva debiera evitarse para evitar daño pulmonar. Se recomienda iniciar con CPAP +6
- Presión positiva para RN con débil esfuerzo respiratorio o bradicárdicos. PIM de 20-25.

Estabilización en Inmediato

- Intubación para RN que no responden a ventilación con máscara. Una minoría requerirá intubación en inmediato
- Ubicación verificada con auscultación y detector de CO₂ → administración de surfactante sin confirmación de TET por radiografía

Estabilización en Inmediato

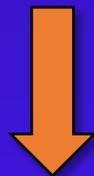
- Bolsa plástica deben ser usadas durante estabilización para reducir riesgo de hipotermia

Terapia con Surfactante

- Administración profiláctica de surfactante se ha descartado



- Inicio precoz de CPAP y administración temprana de surfactante en forma selectiva



- Evitar VM o reducir su duración al máximo

Métodos de Administración

- Para este fin se recomendó la técnica INSURE para RN que mostraran signos de EDS o requirieran de FiO₂ elevadas
- Recientemente se administraba surfactante sólo en bolo por tubo endotraqueal (TET) con un corto período de tiempo de ventilación manual para distribuir la droga en los pulmones → luego continuar en ventilación mecánica o extubar a CPAP en caso de INSURE. Opcional sedación para intubar.

Métodos de Administración

- Han aparecido técnicas de administración de surfactante usando métodos menos invasivos evitando la ventilación a través de TET
- Ha habido estudios para determinar si la administración de surfactante sin intubar resulta en mejoría de resultados, basándose que evitar cualquier ventilación a presión positiva puede ser beneficiosa

Métodos de Administración

- LISA: Catéter fino y flexible introducido en tráquea mediante laringoscopia y pinza Magill mientras el RN se mantiene en CPAP (Less Invasive Surfactant Administration)
- MIST: Catéter vascular más rígido pero delgado. Es lo suficientemente rígido para posicionarse en tráquea sin la ayuda de pinzas. RN se mantiene en CPAP → (Minimally Invasive Surfactant Treatment)

Métodos de Administración

- Con ambos métodos se mantiene respiración espontánea en CPAP mientras se administra el surfactante
- Ambos métodos se han comparado con administración de surfactante seguido de VM y han mostrado:
 - Disminución de días de VM y menos incidencia de DBP
 - Menos días de VM, menos hemorragia intraventricular(HIV) y menos neumotórax

Métodos de Administración

- Comparación directa con INSURE podría haber ventajas
- ¿Qué tipo de sedación administrar? → Propofol

Gianluca Lista et al. Is Less Invasive Surfactant Administration Necessary or “Only” Helpful or Just a Fashion?. Am J Perinatol 2018;35:530–533

Claire Sophie Descamps et al. Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;0:1

Cuándo Tratar con Surfactante

- Si es posible comenzar inmediatamente con CPAP y evitar intubación
- En ocasiones se requiere uso de surfactante en inmediato (si requiere de intubación para estabilizar)
- Si es necesario surfactante, mientras más precoz es administrado, mejores resultados en cuanto a escapes aéreos y necesidad de mantener ventilación mecánica

Cuándo Tratar con Surfactante

- INSURE profiláctico no es mejor que CPAP solo al inicio
- Se recomienda administración de surfactante con $FiO_2 > 30\%$ en RN muy inmaduros (≤ 26 sem) y $FiO_2 > 40\%$ (> 26 sem)
- Estudios han mostrado que mantener $FiO_2 > 30\%$ luego de 2 horas de vida es predictivo de falla en CPAP

Cuándo Tratar con Surfactante

- Puede haber necesidad de uso de más de una dosis de surfactante. Múltiples ENSURES han sido usados sin empeorar resultados
- Predecir quien probablemente fallará a un INSURE ayudaría a definir a quién sería razonable mantenerlo en VM

Cuándo Tratar con Surfactante

- Considerar INSURE en RN que no respondan a uso de CPAP
- LISA o MIST deben considerarse como alternativa a INSURE en RN que estén respirando espontáneamente
- Una segunda y hasta una tercera dosis se debe considerar si hay persistente de FiO₂ elevada o necesidad de ventilación mecánica

Qué Tipo de Surfactante

- Surfactantes de origen animal son mejores que sintéticos

Generic name	Trade name	Source	Manufacturer	Dose (volume)
Beractant	Survanta [®]	Bovine	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dose (4 ml/kg)
Bovactant	Alveofact [®]	Bovine	Lyo mark (Germany)	50 mg/kg/dose (1.2 ml/kg)
Poractant alfa	Curosurf [®]	Porcine	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100–200 mg/kg/dose (1.25–2.5 ml/kg)

- Poractan alfa (Curosurf[®]) de origen porcino al darlo en dosis altas (200mg/kg/dosis) se mostró mejor sobrevivida en comparación a Survanta[®] y Alveofact[®]

Oxigenoterapia

- Balance entre efectos negativos de exceso de oxígeno (ROP) y efectos negativos de hipoxia (aumento mortalidad, NEC o alteración neurodesarrollo)
- Ensayos clínicos (SUPPORT y BOOST-II) muestran que objetivo de saturación de 85-89% tuvo la mitad de ROP pero un incremento en mortalidad en comparación a la saturación objetivo de 91-95%

Oxigenoterapia

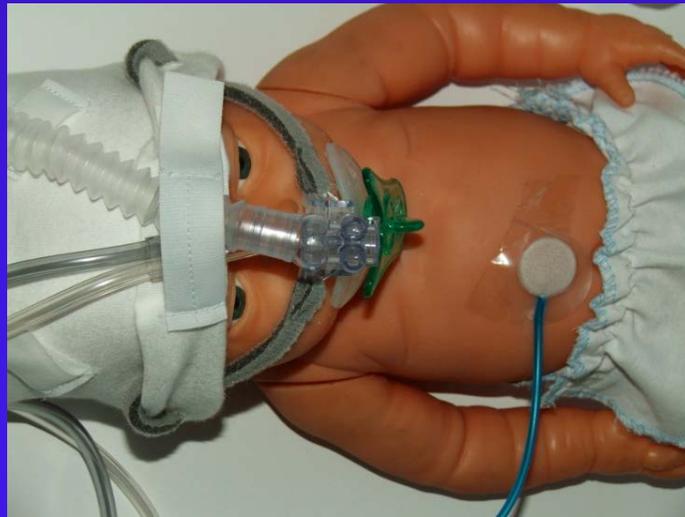
- Ensayo clínico COT y otros estudios no muestran diferencias significativas en sobrevida y ROP
- Metaanálisis muestran leve mejor sobrevida con objetivo alto de saturación y con objetivo bajo no se observa mejoría en ROP, DBP y hay incremento en NEC



Se hace razonable recomendar objetivo de saturación 90-94% → Alarmas deberían fijarse en 89-95%.

Ventilación No Invasiva

- CPAP ciclado no ha demostrado mejoría en DBP ni sobrevida en comparación a CPAP solo
- CPAP ciclado sincronizado con sensor eléctrico abdominal (Graseby capsule) es mejor que CPAP solo para disminuir falla de extubación (sin mejoría en resultados a largo plazo)



Ventilación Mecánica

- El objetivo es reclutar alvéolos por medio de un óptimo volumen pulmonar que prevenga atelectasias y sobredistensión con el mínimo requerimiento de oxígeno.
- Sobredistensión aumenta probabilidad de neumotórax y enfisema intersticial y presiones muy bajas aumenta áreas pulmonares atelectásicas y genera inflamación

Ventilación Mecánica

- Existe ventilación limitada por presión y por volumen
- Ventilación con objetivo de presión puede distender peligrosamente pulmones al mejorar distensibilidad luego de surfactante y llevar a hipocapnia con subsecuente injuria cerebral como leucomalacia periventricular o HIV

Ventilación Mecánica

- Ventilación con objetivo de volumen (VG) permite ventilar con un menor variabilidad en volumen tidal
- VG reduce duración de VM, DBP, HIV y muerte en comparación a ventilación con objetivo de presión
- Para ser usado VG se debe tener una fuga < 30%

Ventilación Mecánica

- Se recomienda inicialmente un volumen tidal de 5 ml/kg y ajustar según clínica y gases
- Cuando el RN presenta gases normales y respiración espontánea se debe iniciar destete de VM
- VG permite disminuir la presión en tiempo real a medida que mejora la distensibilidad pulmonar

Ventilación Mecánica

- Rápida extubación incluso de los RN más pequeños es recomendada



Duración de la ventilación mecánica debería ser la mínima posible

Ventilación Mecánica

- Éxito de extubación es más probable si presenta PMA < 7-8 cm H₂O u 8-9 en alta frecuencia
- Mantener en VM en bajos parámetros a RN estables no mejora el éxito de extubación
- Extubar a niveles altos de CPAP mejora posibilidad de éxito

Éxito de Ventilación Mecánica No Invasiva

- Existen estrategias para mejorar el éxito de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o reducir la duración de VM
 - Cafeína
 - Hipercarbia permisiva
 - Corticoides post-natales

Cafeína

- Cafeína se asocia a:
 - Duración menor de VM
 - Reducción en DBP
 - Reducción en retardo desarrollo psicomotor

Cafeína

1. Ensayo clínico aleatorio doble ciego de 83 RN: relacionar cafeína en de los primeros 5 días y edad de extubación exitosa. No encontró diferencias con placebo, incluso se observó una mayor mortalidad en el grupo de cafeína
2. Estudio observacional de 366 RN para comparar edad inicio cafeína (precoz: dentro de las primeras 24 horas o tardío. 1 a 6 días de vida) y falla de CPAP. No se encontró diferencias significativas en falla de CPAP

1. Cynthia M. Amaro et al. Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2018 May;196:52-57
2. Ravi M. Patel et al. Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:108-111

Cafeína

- Considerar cafeína en todo RN que requiere ventilación mecánica y con peso menor de 1250 gr

Hipercapnia Permisiva

- En guías previas sugerían mantener una pCO₂ elevada siempre que mantuviera un pH sobre 7,22. Posteriormente se observó que hipercarbia estaba asociada con mayor mortalidad, DBP y HIV
- Estudio PHELBI dividió a RN con objetivo de pCO₂ menor de 60 mmHg y entre 60 mmHg y 70 mmHg. Sin diferencias en mortalidad pero se observó un mayor incidencia de NEC en grupo de pCO₂ más elevada

Hipercapnia Permisiva

- Parece razonable recomendar mantener una hipercapnia permisiva no mayor de 60 mmHg
- Reducir hipocapnia y la hipercapnia severa ya que están asociadas con mayor riesgo de injuria cerebral



VG

Esteroides Postnatales

- Dexametasona en dosis bajas (<0,2 mg/kg/día) es recomendada para RN que se mantienen en ventilación mecánica más de 2 semanas
- Hidrocortisona endovenosa, budesonida inhalada o instilada junto a surfactante podría reducir riesgo de DBP.

Respiratory Management of Extremely Preterm Infants: An International Survey

Marc Beltempo^a Tetsuya Isayama^b Máximo Vento^c Kei Lui^d Satoshi Kusuda^e
Liisa Lehtonen^f Gunnar Sjörs^g Stellan Håkansson^h Mark Adamsⁱ Akihiko Noguchi^j
Brian Reichman^k Brian A. Darlow^l Naho Morisaki^m Dirk Basslerⁿ Simone Pratesi^o
Shoo K. Lee^a Abhay Lodha^p Neena Modi^q Kjell Helenius^f Prakesh S. Shah^a
on behalf of the International Network for Evaluating Outcomes of Neonates

^aDepartment of Paediatrics, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Maternal-Infant Care Research Centre, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; ^bClinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Toronto, ON, Canada; ^cSpanish Neonatal Network, Health Research Institute La Fe, Avenida Fernando Abril Martorell, Valencia, Spain; ^dAustralian and New Zealand Neonatal Network, Royal Hospital for Women, National Perinatal Epidemiology and Statistic Unit, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia; ^eNeonatal Research Network Japan, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^fDepartment of Pediatrics, Turku University Hospital, University of Turku, Turku, Finland; ^gSwedish Neonatal Quality Register, Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ^hSwedish Neonatal Quality Register, Department of Pediatrics/Neonatal Services, Umeå University Hospital, Umeå, Sweden; ⁱSwiss Neonatal Network, Department of Neonatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ^jIllinois Neonatal Network, Saint-Louis, IL, USA; ^kIsrael Neonatal Network, Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research, Sheba Medical Centre, Tel Hashomer, Israel; ^lAustralia and New Zealand Neonatal Network, Department of Paediatrics, University of Otago, Christchurch, New Zealand; ^mNeonatal Research Network Japan, Department of Social Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; ⁿSwiss Neonatal Network, Department of Neonatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ^oTIN Toscane Online, Neonatal Intensive Care Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy; ^pPediatrics & Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ^qUK Neonatal Collaborative, Neonatal Data Analysis Unit, Section of Neonatal Medicine, Department of Medicine, Imperial College London, Chelsea and Westminster Hospital Campus, London, UK

Cuándo Tratar con Surfactante

- Se evaluaron 390 unidades de cuidados intensivos Australia/Nueva Zelanda, Canadá, Finlandia, Estado Unidos, Israel, Japón, España, Suecia, Suiza e Italia.
- Se evaluó
 - Parámetros en CPAP máximos antes de intubar
 - Estrategia a seguir en RN en CPAP y FiO₂ entre 30-39%
 - Modo elegido en ventilación mecánica
 - Evaluación preparación extubación
 - Uso de medicación

Cuándo Tratar con Surfactante

- Parámetros en CPAP máximos antes de intubar

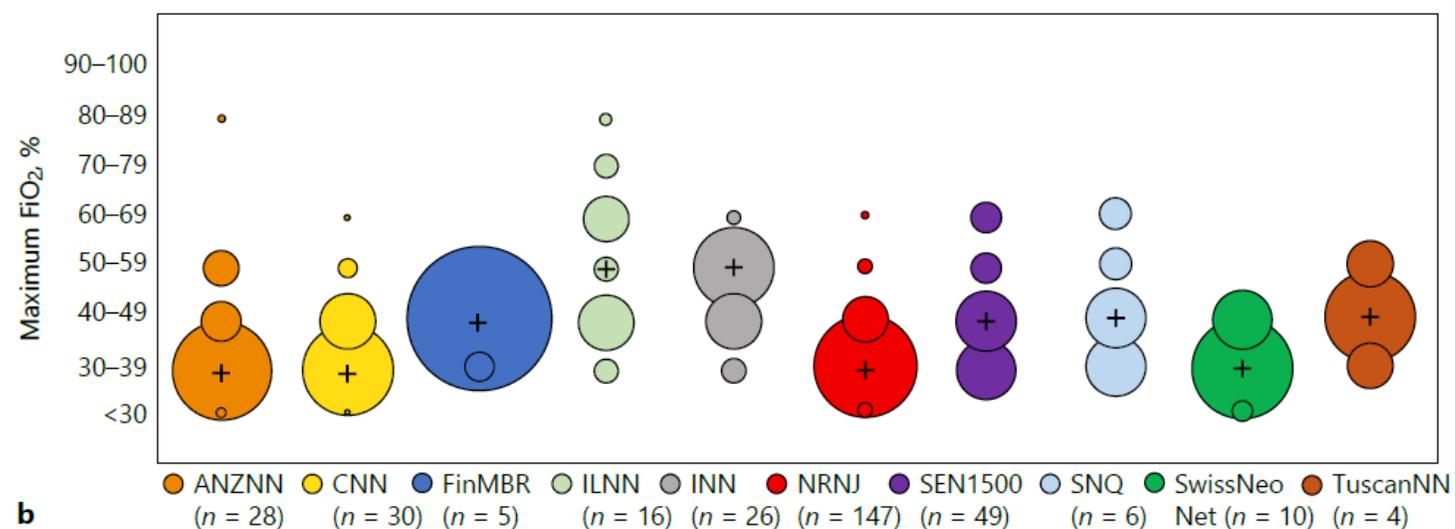
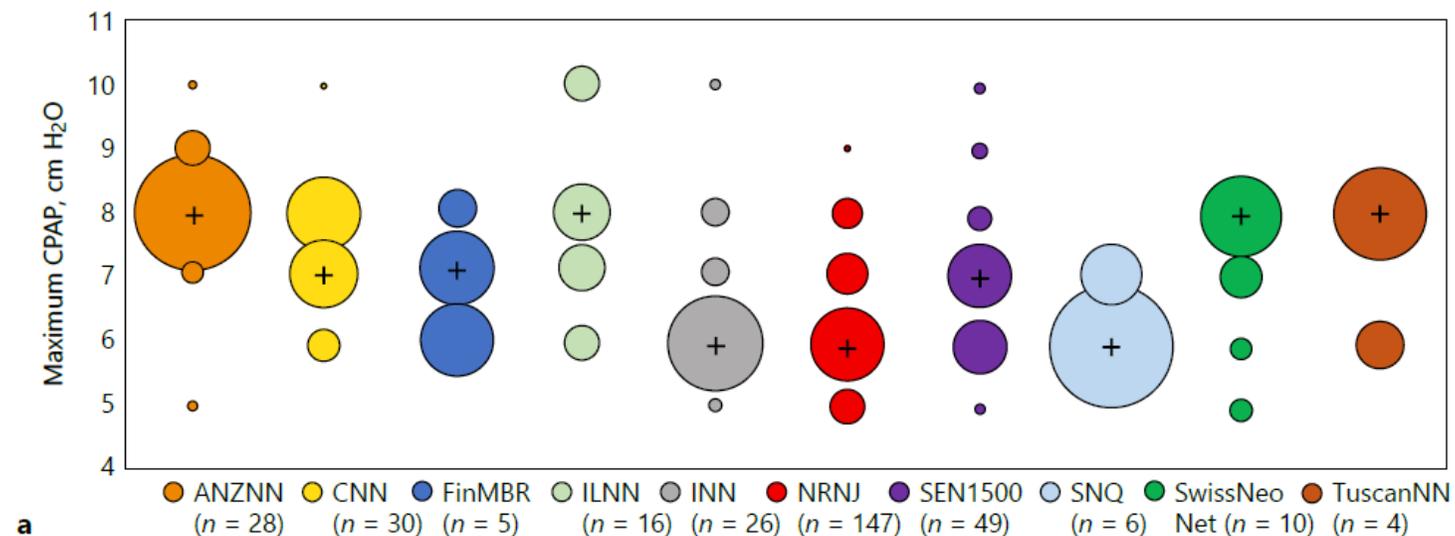


Fig. 1. Maximum continuous positive airway pressure (CPAP) **(a)** and fraction of inspired oxygen (FiO₂) **(b)** used before intubating infants born at <29 weeks' GA in participating networks. The size of circles corresponds to the percentage of units within each network; a larger circle denotes a higher percentage. The median value for each network is indicated with a plus sign. ANZNN, Aus-

tralian and New Zealand Neonatal Network; CNN, Canadian Neonatal Network; FinMBR, Finnish Medical Birth Register; ILNN, Illinois Neonatal Network; INN, Israel Neonatal Network; NRNJ, Neonatal Research Network of Japan; SEN1500, Spanish Neonatal Network; SNQ, Swedish Neonatal Quality Register; SwissNeoNet, Swiss Neonatal Network; TuscanNN, TIN Toscane on-line.

Cuándo Tratar con Surfactante

- Estrategia a seguir en RN en CPAP y FiO₂ entre 30-39%



Fig. 2. Most common respiratory strategies for preterm infants who are on CPAP and have respiratory distress within 48 h after birth and are needing 30–39% oxygen by gestational age: 23–24 weeks' GA (a), 25–26 weeks' GA (b), and 27–28 weeks' GA (c). All numbers indicate the percentage of units within each network. ANZNN, Australian and New Zealand Neonatal Network; CNN, Canadian Neonatal Network; FinMBR, Finnish Medical Birth Register; ILNN, Illinois Neonatal Network; INN, Israel Neonatal

Network; NRNJ, Neonatal Research Network of Japan; SEN1500, Spanish Neonatal Network; SNQ, Swedish Neonatal Quality Register; SwissNeoNet, Swiss Neonatal Network; TuscanNN, TIN Toscana on-line. MV, mechanical ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; INSURE, intubation and surfactant administration followed by immediate extubation; LISA, less invasive surfactant administration; NIPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

Cuándo Tratar con Surfactante

- Modo elegido en ventilación mecánica y evaluación preparación para extubación

Table 1. Initial most common invasive ventilation modes and methods used to evaluate extubation readiness in infants born at <29 weeks' gestation

Respiratory strategy	ANZNN (n = 28)	CNN (n = 30)	FinMBR (n = 5)	ILNN (n = 16)	INN (n = 26)	NRNJ (n = 147)	SEN1500 (n = 49)	SNQ (n = 6)	SwissNeoNet (n = 10)	TuscanNN (n = 4)
<i>Most common initial mode of ventilation in mechanically ventilated infants</i>										
HFOV or HFJV	0	7	0	0	12	12	0	33	11	25
SIPPV										
Volume-targeted	86	66	40	31	15	8	77	17	33	0
Pressure-controlled	7	17	20	69	61	72	19	50	56	75
IPPV										
Nonsynchronized, volume-targeted	0	7	0	0	4	1	2	0	0	0
Nonsynchronized, pressure-controlled	0	0	0	0	4	6	0	0	0	0
NAVA	0	0	40	0	0	0	0	0	0	0
Other	7	3	0	0	4	1	2	0	0	0
<i>Method used to evaluate extubation readiness</i>										
Protocol/guideline	7	13	20	15	19	5	9	0	22	25
Spontaneous breathing trial or CPAP test	19	13	0	15	6	8	15	0	0	25
Use of respiratory function test	4	0	0	0	0	9	34	33	0	0
Clinical judgment of attending team	59	67	80	70	75	77	42	67	78	50
Other	11	7	0	0	0	1	0	0	0	0

All numbers indicate the percentage of units within each network. ANZNN, Australian and New Zealand Neonatal Network; CNN, Canadian Neonatal Network; FinMBR, Finnish Medical Birth Register; ILNN, Illinois Neonatal Network; INN, Israel Neonatal Network; NRNJ, Neonatal Research Network of Japan; SEN1500, Spanish Neonatal Network; SNQ, Swedish Neonatal Quality Register; SwissNeoNet, Swiss Neonatal Network; TuscanNN, TIN Toscane on-line. CPAP, continuous positive airway pressure; HFJV, high-frequency jet ventilation; HFOV, high-frequency oscillation ventilation; IPPV, intermittent positive pressure ventilation; NAVA, neurally adjusted ventilatory assist; SIPPV, synchronized intermittent positive pressure ventilation.

Cuándo Tratar con Surfactante

- Uso de Medicación

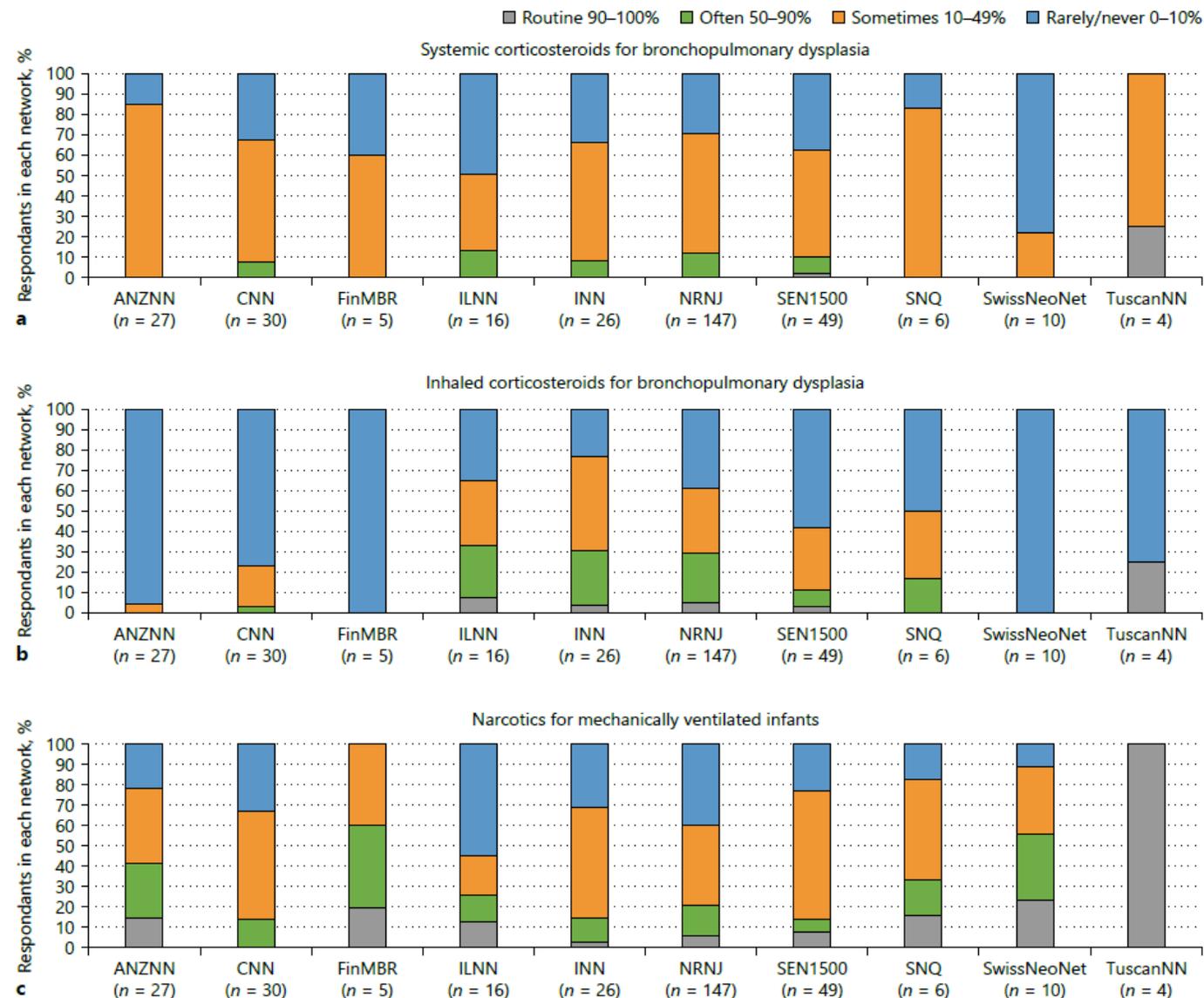


Fig. 3. Use of medication for respiratory management of infants born at <29 weeks' GA in each network. **a** Systemic corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. **b** Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. **c** Narcotics for mechanically ventilated infants. All numbers indicate the percentage of units within each network. ANZNN, Australian and New Zealand Neonatal

Network; CNN, Canadian Neonatal Network; FinMBR, Finnish Medical Birth Register; ILNN, Illinois Neonatal Network; INN, Israel Neonatal Network; NRRJ, Neonatal Research Network of Japan; SEN1500, Spanish Neonatal Network; SNQ, Swedish Neonatal Quality Register; SwissNeoNet, Swiss Neonatal Network; TuscanNN, TIN Toscane on-line.

Nuevo Forma de Administración Surfactante

ARTICLE IN PRESS

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL
ARTICLES

Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial

Kari D. Roberts, MD¹, Roland Brown², Andrea L. Lampland, MD^{1,3}, Tina A. Leone, MD⁴, Kyle D. Rudser, PhD²,
Neil N. Finer, MD⁵, Wade D. Rich, RRT, CCRC⁶, T. Allen Merritt, MD⁷, Adam J. Czynski, DO⁷, Julie M. Kessel, MD⁸,
Sajani M. Tipnis, MD⁹, Erin C. Stepka, MD¹, and Mark C. Mammel, MD^{1,3}

Nuevo Forma de Administración Surfactante

- Ensayo clínico aleatorio de 103 RN prematuros 28-35 sem con menos de 36 horas en CPAP se asignaron grupos a administración de surfactante (Curosurf dosis alta de 200 mg/kg) por máscara laríngea (N°1) y luego volver a CPAP y otros asignados sólo a CPAP
- Surfactante por máscara laríngea disminuyó la necesidad de intubación y VM

Medidas de Soporte

- Mantener Temperatura: 36.5°C-37.5°C
- Aporte de volumen: evitar sobrecarga de volumen, ajustar según sodio plasmático y peso
- Parenteral de inicio precoz
- Leche materna debe ser iniciada desde el primer día si el RN está hemodinámicamente estable

Medidas de Soporte

- Antibióticos
- Mantener un hematocrito adecuado
- Mantener un hematocrito adecuado en RN con apoyo ventilatorio.
 - Primera semana: Hb: 11,5 g/dl (Hto: 35%)
 - Segunda semana: Hb: 10 g/dl (Hto: 30%)