



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

**Complicaciones post transfusionales en prematuros
menores a 1,500 gramos**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

Dr. Gabriel Bernardo Gómez Díaz

Dra. Irma Alejandra Coronado Zarco
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA



Dra. Leyla María Arroyo Cabrales
DIRECTOR DE TESIS

Ciudad de México

AÑO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

COMPLICACIONES POST TRANSFUSIONALES EN PREMATUROS MENORES DE 1,500 GRAMOS.

Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología, Dr. Isidro Espinosa de los Reyes

Dra. Alejandra Coronado Zarco

Profesor Titular del Curso de Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología, Dr. Isidro Espinosa de los Reyes

Dra. Leila María Arroyo Cabrales

Directora de tesis y asesor metodológico
Instituto Nacional de Perinatología, Dr. Isidro Espinosa de los Reyes

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	8
CONCLUSIÓN	9
BIBLIOGRAFÍA	13

COMPLICACIONES POST TRANSFUSIONALES EN PREMATUROS MENORES DE 1,500 GRAMOS

RESUMEN

Introducción.

La anemia del prematuro es una entidad multifactorial que llega a requerir transfusiones sanguíneas, contribuyen a presentar diferentes patologías: Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrosante, Retinopatía del Prematuro y Displasia Broncopulmonar, por el paso de factores proinflamatorios.

Material y Metodos.

Estudio retrospectivo. Se revisaron expedientes de prematuros menores de 1500 gramos (g) transfundidos con concentrado eritrocitario durante su hospitalización en 2015. Se obtuvieron medidas de tendencia central.

Resultados.

De 165 prematuros menores de 1500 g transfundidos, se excluyó el 20%. Muestra: 132 prematuros. Peso promedio al nacimiento: 1109.4 ± 239 g(500-1680 g), edad gestacional media 30.1 semanas ± 3.5 : sexo masculino 53% (n=70): nacidos por cesárea 89.3% (n=118); embarazo múltiple 62.8%. Complicaciones durante el embarazo 111 madres (84%), patología materna más frecuente Preeclampsia: 19.6% (n= 26). Evaluando los criterios de transfusión, el 31.8% se justificaban. 14 días fue la edad media de los pacientes en su primera transfusión con hemoglobina sérica media de 10.7 gr/dl, hematocrito de 31.6% y 4.6% de reticulocitos. Edad del paquete globular 2 días. Complicación más frecuente posterior a la transfusión: Displasia Broncopulmonar 38.6%. En los que se transfundieron más de una vez: Retinopatía del Prematuro 17.4% (n=23). El promedio de transfusiones realizadas fue de 2.69 (1-9).

Discusión.

La transfusión sanguínea en prematuros no es inocua. Se observó sobretratamiento al momento de decidir transfusión en prematuros. Displasia broncopulmonar y Retinopatía del Prematuro fueron las principales complicaciones encontradas en los pacientes transfundidos.

Conclusiones.

Se encontró en el grupo de estudio Displasia Broncopulmonar y Retinopatía del Prematuro como las patologías que podrían asociarse a la transfusión sanguínea en prematuros, sin embargo se requiere un estudio prospectivo con un grupo control.

Se debe ser más cauteloso en la indicación médica por el sobretratamiento de la anemia del prematuro.

INTRODUCCIÓN

La anemia de la prematurez la desarrollan los recién nacidos antes de las 32-34 semanas, se resuelve entre 3 y 7 meses de edad, esta es normocrómica y normocítica; sin embargo durante su estancia hospitalaria, los recién nacidos prematuros requieren transfusiones al disminuir su hemoglobina por múltiples causas (extracción de sangre, infecciones). La prematurez es una de las entidades a las que se les relacionan un número importante de morbilidad y mortalidad. Entre las enfermedades vinculadas con la prematurez tenemos: Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrosante, Retinopatía del Prematuro y la Displasia Broncopulmonar que se presenta en los prematuros que requieren ventilación mecánica y/o terapia con oxígeno por alguna patología pulmonar primaria.¹

La transfusión de sangre es una intervención terapéutica de alto valor, puede salvar vidas y es parte del sostén de muchas intervenciones médicas para las que es indispensable. Se calcula que 80% de los neonatos de bajo peso al nacer reciben al menos una transfusión durante el curso de su estancia hospitalaria y el promedio de transfusiones en prematuros es de 8 a 10 en este lapso.² Sacher y cols. encontraron que se requieren de 2 a 18 donadores para realizar las transfusiones de recién nacidos durante su hospitalización.³

Blanchette y Manno reportan que la mayoría de las transfusiones en prematuros menores de 4 meses se hacen para reponer la sangre extraída de exámenes de laboratorio y para tratar problemas derivados de la declinación fisiológica de la hemoglobina y que la transfusión para reponer las pérdidas por flebotomía es la indicación de la vasta mayoría de transfusiones de pequeños volúmenes en neonatos⁴. Kling en un estudio comparativo concluye que los factores de riesgo para recibir una transfusión en el periodo neonatal son la prematurez, bajo peso al nacer y exceso en extracciones sanguíneas durante la primera semana de vida.⁵

Debido a la introducción del tratamiento con surfactantes, la administración de óxido nítrico, el uso de respiradores de alta frecuencia y la adhesión a guías clínicas para el uso apropiado de la sangre, se ha reducido en los últimos años el número de transfusiones en esta población de pacientes y, en la actualidad la mayoría de ellas se destina a recién nacidos que pesan menos de 1.000 g.⁶

En esta etapa de la vida del niño, la respuesta al estrés causado por diferentes eventos, la hipovolemia y la hipoxia son muy diferentes a la de los niños mayores. Por eso es que en Pediatría se divide la medicina transfusional en las etapas neonatal, la de lactantes de menos de 4 meses y la de los infantes mayores. Las diferencias fisiológicas marcan el diferente abordaje transfusional desde el diagnóstico inmunohematológico, hasta la forma en que se realiza la compatibilidad pretransfusional, basado ello en la incapacidad (salvo casos excepcionales) de formar anticuerpos contra los glóbulos rojos de RN menores de 4 meses.⁷

La mayoría de los síntomas de la entrega de oxígeno tisular reducida en los neonatos prematuros, como la taquicardia, aumento de peso lento, apnea, y acidosis láctica, son el resultado directo de la anemia crónica en estos

pacientes⁸. Las transfusiones de glóbulos rojos empaquetados puede mejorar estos síntomas y aumentar el valor de hematocrito (Hto). Sin embargo, la transfusión puede también introducir algunos mediadores inflamatorios, tales como la interleucina (IL)-1, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, y proteína quimiotáctica de monocitos⁹. Además, la capacidad de los glóbulos rojos para entregar oxígeno puede ser disminuida por los cambios en las membranas celulares que alteran la forma de los glóbulos rojos y disminuir su capacidad para eliminar el óxido nítrico, así como por los cambios bioquímicos tales como una reducción de niveles de 2,3-difosfoglicerato.¹⁰ En conjunto, estos factores pueden llevar a mayores tasas de disfunción de órganos y la morbilidad como la enterocolitis necrotizante (NEC) y displasia broncopulmonar (DBP). Por lo tanto, es importante para los médicos que tratan a los recién nacidos prematuros de entender los riesgos potenciales de la transfusión de paquetes globulares, particularmente en BPD.¹¹

La transfusión de productos sanguíneos no es benigna. En los adultos, la transfusión es un predictor independiente de muerte y se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia multiorgánica sistema, la duración de la estancia hospitalaria, el riesgo de infección, y la modulación del sistema inmune.¹²

Por un lado, la enterocolitis necrosante (ECN) es el trastorno gastrointestinal adquirido más grave del recién nacido, que ocurre hasta en el 10% del total de admisiones a una unidad de terapia intensiva neonatal de muy bajo peso al nacer (MBPN)¹³. La ECN no parece ser una sola entidad fisiopatológica, y con toda probabilidad representa una vía final común de varios mecanismos etiológicos.¹⁴ La edad de inicio de ECN es bastante variable, ocurre normalmente después de la primera semana después del parto e incluso más tarde en los neonatos de peso al nacer más bajos. La variación en la edad de aparición sugiere que los mecanismos fisiopatológicos originarios del medio ambiente también pueden contribuir a los mecanismos etiológicos.¹⁵

A pesar de la creciente preocupación sobre la transmisión de virus o el papel potencial de los leucocitos o citocinas en la creación de una lesión intestinal, los neonatos prematuros siguen siendo una población frecuentemente transfundida.¹⁶

Después de la fase aguda de la enfermedad, muchos neonatólogos proporcionan transfusiones empíricas a los recién nacidos asintomáticos con un hematocrito arbitrario (por ejemplo, 25%) o tratan neonatos MBPN con eritropoyetina en un esfuerzo por prevenir anemia.

El objetivo de este trabajo fue determinar las complicaciones post transfusionales en los prematuros menores de 1500 g durante el 2015 en el Instituto Nacional de Perinatología.

MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, que incluyeron todos los prematuros transfundidos durante el 2015 en las terapias intermedias y terapia intensiva del Instituto Nacional de Perinatología. Se revisaron los expedientes de los recién nacidos que hubieran sido transfundidos y cumplieran los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión: Prematuros nacidos en el instituto con un peso menor a 1500 g.

Criterios de exclusión: expedientes o registros incompletos, pacientes hayan sido transfundidos al nacer en la unidad de toco cirugía o que tuvieran alguna enfermedad hematológica congénita.

Las variables analizadas fueron:

- 1) Antecedentes perinatales: Control prenatal, enfermedades maternas durante el embarazo y complicaciones durante el parto, diagnóstico al nacimiento.
- 2) Datos del Recién Nacido: peso, talla, edad gestacional.
- 3) Evolución durante hospitalización: Tipo y días de ventilación, días de ayuno, inicio de vía enteral, tipo de alimentación.
- 4) Datos hematológicos: Hemoglobina, hematocrito pre-transfusión, días de vida al momento de transfusión, indicación de transfusión, tipo de sangre del recién nacido y del paquete globular, días de vida del paquete globular y fecha de caducidad, número de transfusiones.
- 5) Complicaciones: Enterocolitis Necrosante, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar hemorragia interventricular presentadas posterior a las transfusiones.

RESULTADOS.

Se obtuvo una muestra total de 133 pacientes menores de 1500 g transfundidos de concentrado eritrocitario en el 2015 en la terapia de cuidados intensivos neonatales y en la terapia intermedia del recién nacido, de los cuales se excluyó un paciente por expediente incompleto, teniendo como muestra total 132 pacientes (Figura 1).

Se clasificaron de acuerdo al peso al nacimiento, como peso adecuado para edad gestacional con un total de 84 pacientes, peso bajo para edad gestacional en 47 pacientes y solo un paciente con peso alto para edad gestacional (Tabla 1 y 2). Con respecto al peso se identificaron más recién nacidos masculinos transfundidos en un 53% (n =70) de los cuales 78.6% con peso entre 1001-1500 g, que en pacientes femeninos en un 46.9% (n= 62) de los cuales 56.5% con un peso entre 1001-1500 g.

La resolución de embarazo fue mediante parto eutócico en un 10.6% (n= 14) y mediante cesárea en un 89.3% (n= 118), durante el embarazo se presentaron complicaciones en 111 madres (84%). La patología materna más frecuente fue preeclampsia en un 19.6% (n= 26) y ruptura prematura de membranas de más de 18 h. de evolución con 19.6% (n=26), seguida de restricción del crecimiento intrauterino en un 13.6% (18) y corioamnioitis en un 6.8%. No se reportó ninguna

patología hasta en un 16.6% (n=22). En cuanto al diagnóstico inicial del prematuro más frecuente al nacer fue síndrome de dificultad respiratoria en 62.8% (n= 83).

Durante la transfusión sanguínea los pacientes se encontraban en diferentes fases de ventilación: en ventilación mecánica un 23.4% (n=31); en CPAP nasal un 28% (n= 37); en puntas nasales un 18.1% (n=24) y en oxígeno ambiente en 11.3% (n=15).

Así mismo durante la transfusión sanguínea se encontraban en alimentación enteral 103 pacientes (78%), 34 menores de 1000 g y 69 entre 1001-1500 g. El grupo sanguíneo y Rh más común entre los pacientes fue O Rh positivo en 76.5% (n= 101), seguido de A Rh + en 13.6% (n=18). No se reportaron complicaciones durante la transfusión, sin embargo sí hubo complicaciones descritas asociadas posterior a la misma a largo plazo como: Displasia Broncopulmonar en 38.6% (n=51), seguida de Enterocolitis necrosante en un 20.4% (n=27) y Hemorragia intraventricular en un 9.8% (n= 13) (Figura 2).

DISCUSIÓN.

El objetivo primario de la transfusión es corregir la anemia y así mejorar el transporte de oxígeno y el estado cardiorrespiratorio (dependencia de oxígeno, apnea), con la esperanza de mejorar el resultado neurológico a largo plazo.

La transfusión de sangre es una intervención terapéutica de alto valor, puede salvar vidas y es parte del sostén de muchas intervenciones médicas para las que es indispensable.

En neonatología se calcula que 80% de los recién nacidos de bajo peso al nacer reciben al menos una transfusión durante el curso de su estancia hospitalaria y el promedio de transfusiones en prematuros es de 8 a 10 en este lapso.¹⁻⁴ En nuestro estudio se observó que de los 296 recién nacidos en el 2015, solo se transfundieron el 44.5%. Kling en un estudio comparativo concluye que los factores de riesgo para recibir una transfusión en el periodo neonatal son la prematuridad, bajo peso al nacer y exceso en extracciones sanguíneas durante la primera semana de vida⁷ y al igual que en nuestro estudio la prematuridad fue el principal factor de riesgo para recibir transfusión sanguínea, sin embargo el peso bajo para la edad gestacional solo se presentó en el 35% y el 63.3% tuvo peso adecuado para la edad gestacional.

De los efectos de la transfusión sobre el estado cardiorrespiratorio en neonatos prematuros no han sido consistentes, algunos estudios demostraron mejoría después de la transfusión y otros no demostraron tal beneficio¹¹. Nuestro estudio no demostró ninguna mejoría clínica en el estado cardiorrespiratorio después de las transfusiones, la mayoría de los pacientes transfundidos se encontraban en CPAP nasal en un 28%.

Las transfusiones han sido implicadas en el desarrollo o empeoramiento de la DBP¹⁷. Los mecanismos posibles incluyen aumento de la lesión oxidativa (causada por un aumento en el hierro no ligado a la transferrina) o mediadores inflamatorios presentes en los productos sanguíneos almacenados.¹⁸ Encontramos la incidencia de DBP significativamente asociada con las transfusiones, hasta en un 38% en aquellos que fueron transfundidos.

Algunos estudios sugieren que mantener un mayor nivel de Hto en la primera semana de vida puede proteger a los recién nacidos prematuros de hemorragia intraventricular (HIV)¹⁹ Nuestro estudio no mostró asociación entre el Hto al nacer y el nivel de HIV o Hto antes de la primera transfusión y HIV. Recientemente, se publicaron dos ensayos prospectivos aleatorizados en los que se discutió el impacto de las transfusiones en la HIV, aunque ninguno de los dos tuvo esta variable de resultado primario.⁴ En un estudio de un solo centro de 103 lactantes aleatorizados, compararon las pautas de transfusión liberal versus restrictiva, no encontraron diferencia en la tasa de HIV⁹. En nuestro estudio no hubo resultados significativos con la presencia de HIV, ya que solo se observó en el 9.8%.

La Enterocolitis Necrosante no se asoció con la transfusión de concentrados eritrocitarios en nuestra población. Aunque ECN fue diagnosticado en sólo 27 pacientes en nuestro estudio, todos los casos ocurrieron después de los 7 días posteriores a una transfusión. Sólo se han realizado algunos estudios para evaluar esta relación. McGrady et al encontraron una asociación entre las transfusiones de acuerdo a la edad gestacional pero sin encontrar resultados significativos.²⁰

Debido al número de limitaciones que plantea un estudio retrospectivo, creemos que sería necesario un estudio prospectivo aleatorizado para evaluar más a fondo los efectos de las transfusiones en esta población (Prematuros menores de 1500gr.).

En nuestro estudio, de todos los bebés tratados durante 2015, no identificamos ningún beneficio clínico con la transfusión de concentrado eritrocitario.

Cabe mencionar que dentro de las limitaciones de nuestro estudio, la falta de comparación de prematuros que no fueron transfundidos con lo que si lo fueron para determinar con mayor exactitud la incidencia de DBP, ECN y ROP.

Como resultado de este estudio, las pautas de transfusión se deben tratar de ser mas restrictivas, ya que en este trabajo solo el 38.1% de las transfusiones estaba justificada de acuerdo las normas de neonatología 2015 de nuestro instituto, en las cuales se comenta que aquellos recién nacidos prematuros en ventilación mecánica con un hematocrito menor a 30% o hemoglobina de 10g/dl necesitan transfusión sanguínea, tomando en cuenta que en nuestro estudio la mayor parte de los pacientes transfundidos estaban en fase II de ventilación con una media de Hto de 31.6% y Hb de 10.7gr/dl (Figura 3).

CONCLUSIÓN.

Se encontró en el grupo de estudio Displasia Broncopulmonar y Retinopatía del Prematuro como las patologías que podrían asociarse a la transfusión sanguínea en prematuros, sin embargo, se requiere un estudio prospectivo con un grupo control.

Debiendo ser más cautelosos en el momento de decidir una transfusión en los recién nacidos prematuros, para evitar sobretratamiento.

Tabla 1.- Descripción de población

Variable	Media
Peso (g)	830,29
Talla (cm)	1239,73
Edad gestacional por FUM (semanas)	33,845
Edad gestacional por Capurro (semanas)	38,313
Apgar al minuto	23,248
Apgar a los 5 minutos	27,132
Silverman	28,155
Edad materna	31,080
Días al momento de transfusión	4,69
Hb (g/dl)	5,99
Hto (%)	7,55
Reticulocitos (%)	8,18
Días de vida del PG	1,36
Cuantos días para completar vía oral	1,82
Volumen de sangre (ml)	24,79
Tiempo de transfusión	27,81
	15,90
	13,36
	10,2357
	11,0356
	30,34
	32,29
	5,40
	4,29
	1,24
	1,18
	8,31
	7,86
	15,379
	19,003
	2,10
	2,16

Tabla 2.- Descripción de grupos

Grupos de peso	N
Menores a 1000 g	42
De 1001 – 1500 g	90

Figura 1.

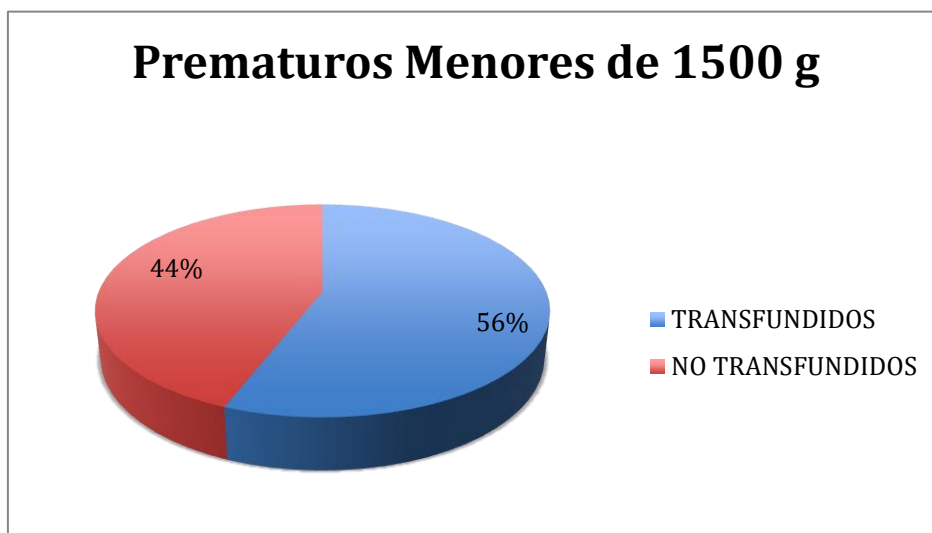


Figura 2.

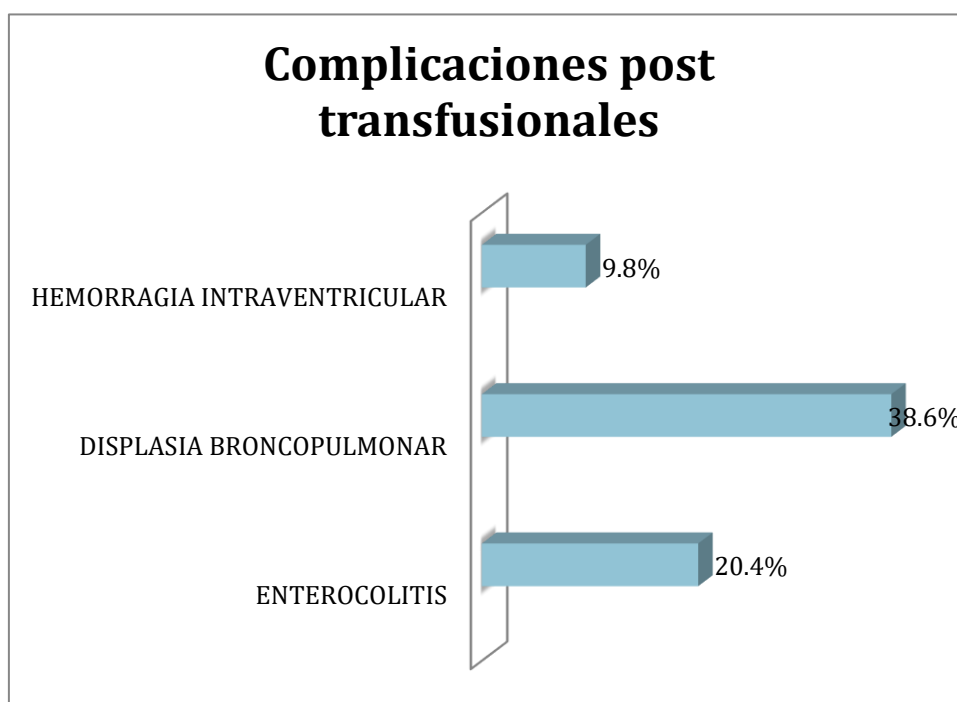
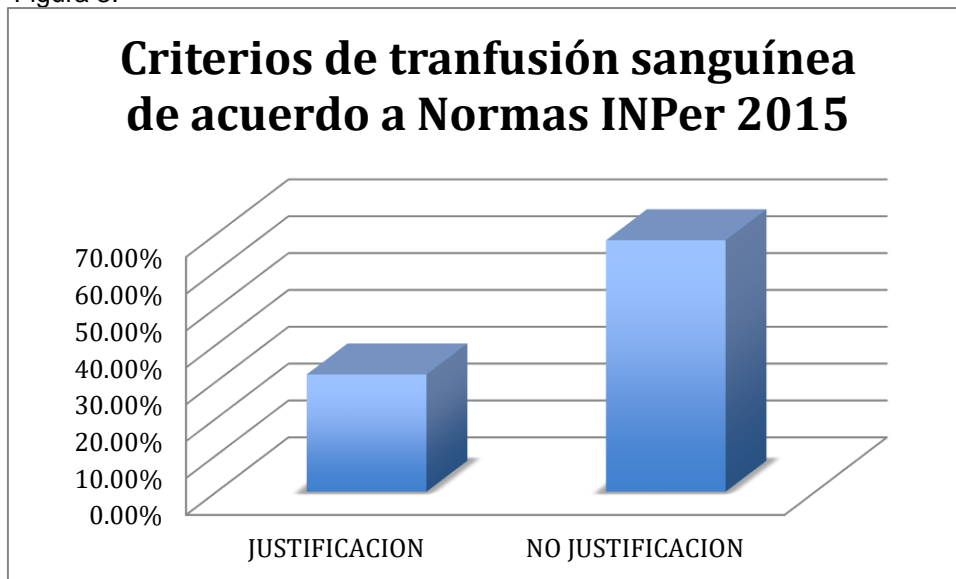


Figura 3.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- López C., Eguigurems A., Valencia G., Chang A., Rodríguez M. Factores asociados a la transfusión de sangre en neonatos críticamente enfermos. *Revista Mexicana de pediatría*. Vol. 70, (1), Ene.-Feb. 2003 pp 10-13.
- 2.- Del Pozo A. Transfusión en neonatología. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramon Sardá* 2009; 28(2).
- 3.- Edmund F. La Gamma. Introduction to Transfusion Practices in Neonates: Risks, Benefits, and Alternatives. *Seminars in perinatology* Volume 36, (4) August 2012.
- 4.- Jeon G. and Beom J. Risk factors of transfusion in anemia in very low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 54(2):366-373, 2013.
- 5.- Boulton F. National Blood Service, Southampton. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology*, 124, 433–453, 2004.
- 6.- Valieva O., Strandjord T., Mayock D. and Juul S. Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. *J Pediatr*. 2009 September; 155(3): 331–37
- 7.- Kelly A., Williamson L. Neonatal transfusion. *Early Human Development* 89 (2013) 855–860.
- 8.- Singh R., Shah B., and Frantz I. Necrotizing Enterocolitis and the Role of Anemia of Prematurity. *Semin Perinatol* 36:277-282. 2012
- 9.- Keir A., McPhee A., Andersen C. and Stark M. Plasma cytokines and markers of endothelial activation increase after packed red blood cell transfusion in the preterm infant. *Pediatric Research*. Volume 73 (1).January 2013.
- 10.- Frost B., Jilling T., and Caplan M. The Importance of Pro-Inflammatory Signaling in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 32:100-106. 2008.
- 11.- Mally P., Golombek S., Mishra R., Nigam S., Mohandas K., Depalhma H. Association of Necrotizing Enterocolitis with Elective Packed Red Blood Cell Transfusions in Stable, Growing, Premature Neonates. *Am J Perinatol* 2006;23:451–458.
- 12.- Kirpalani H., and Zupancic J. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? The Complementary Role of Randomized Trials and Observational Studies. *Semin Perinatol* 36:269-276. 2012.

- 13.- La Gamma E. and Blau J. Transfusion-Related Acute Gut Injury: Feeding, Flora, Flow, and Barrier Defense. *Semin Perinatol* 36:294-305. 2012.
- 14.- Lin P., Nasr T. and Stoll B. Necrotizing Enterocolitis: Recent Scientific Advances in Pathophysiology and Prevention. *Semin Perinatol* 32:70-82, 2008.
- 15.- Stritzke A., Smyth J., Synnes A., Shoo Lee K., Shah P. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;98:F10–F14.
- 16.- Widness J., Madan A., Grindeanu L. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Among Preterm Infants: Results of a Randomized Trial With an In-Line Blood Gas and Chemistry Monitor. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1299–1306
- 17.- Zhiqun zhang, xianmei huang & hui lu. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific reports* 4 (2014):43-40
- 18.- Kokk T., Talvik R., Zilmer M., Kutt E. and Talvik T. Markers of oxidative stress before and after exchange transfusion for neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 85:1244-6.1996.
- 19.- Bell E., G. Strauss R., Widness J., Mahoney L., Seward V., Cress G., Johnson K., Kromer I. and M. Zimmerman J. Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants. *Pediatrics* 2005;115;1685-1691.
- 20.- Perrone S.,Tataranno M. Stazzoni G. Del Vecchio V. Buonocore G. Oxidative injury in neonatal erythrocytes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S5): 104–108.