

Transfusiones de Globulos Rojos en Recien Nacidos

Martha Sola-Visner

Division de Medicina Neonatal

Boston Children's Hospital



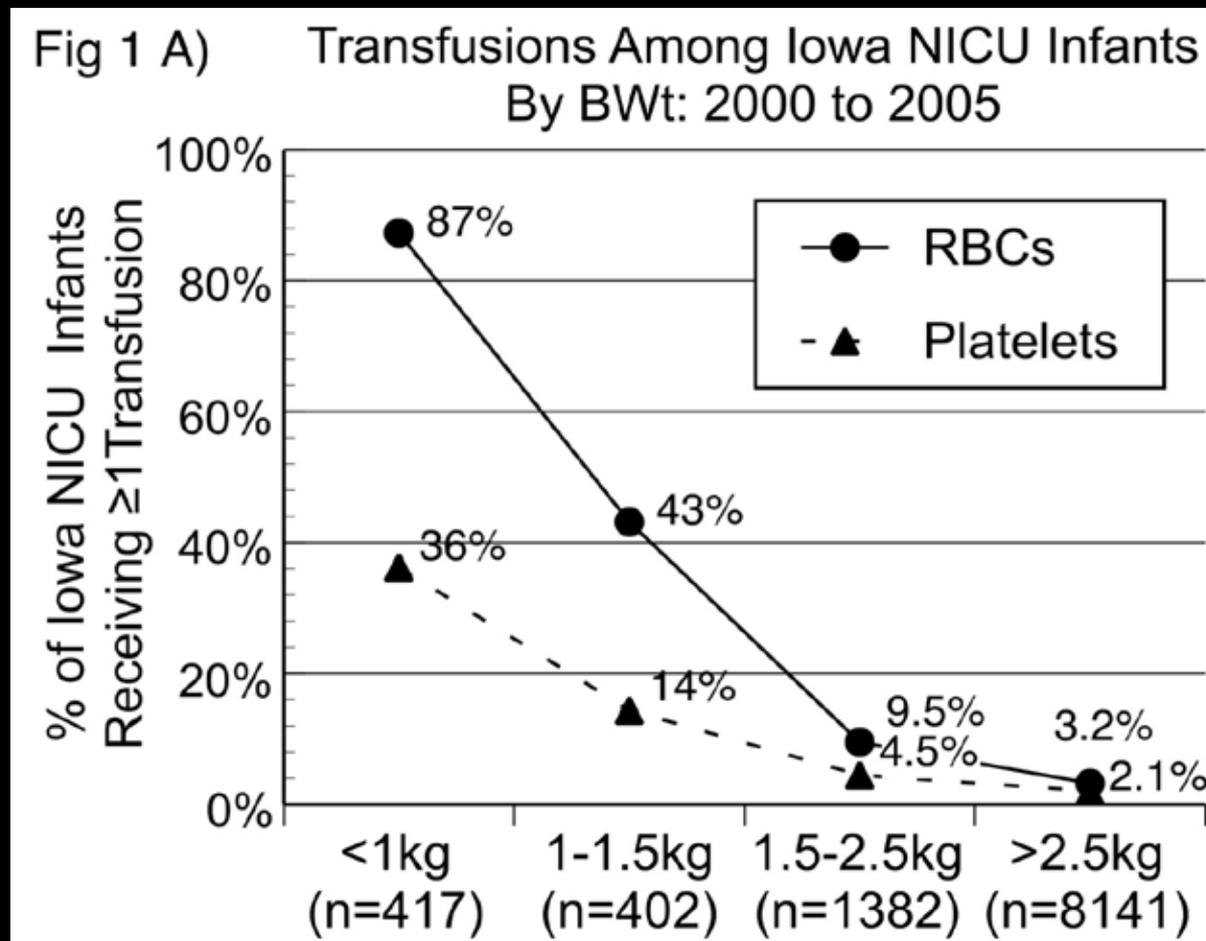
Transfusiones de globulos rojos: Desde los inicios de la Neonatologia



Transfusiones de globulos rojos: 2012

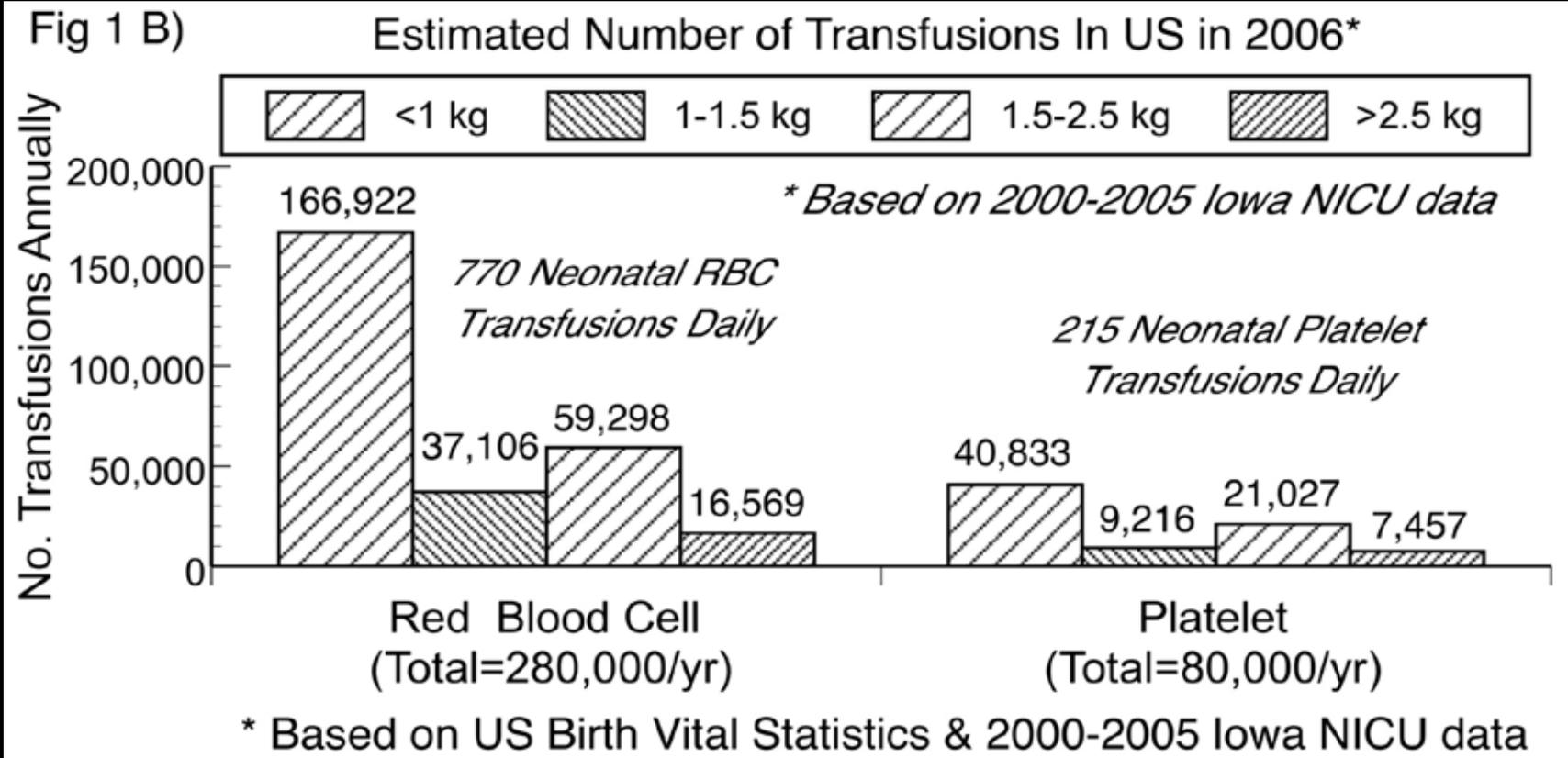


Transfusiones de globulos rojos en neonatos (Iowa)



Jack Widness, comunicacion personal

Transfusiones de globulos rojos y plaquetas en neonatos (U.S.)

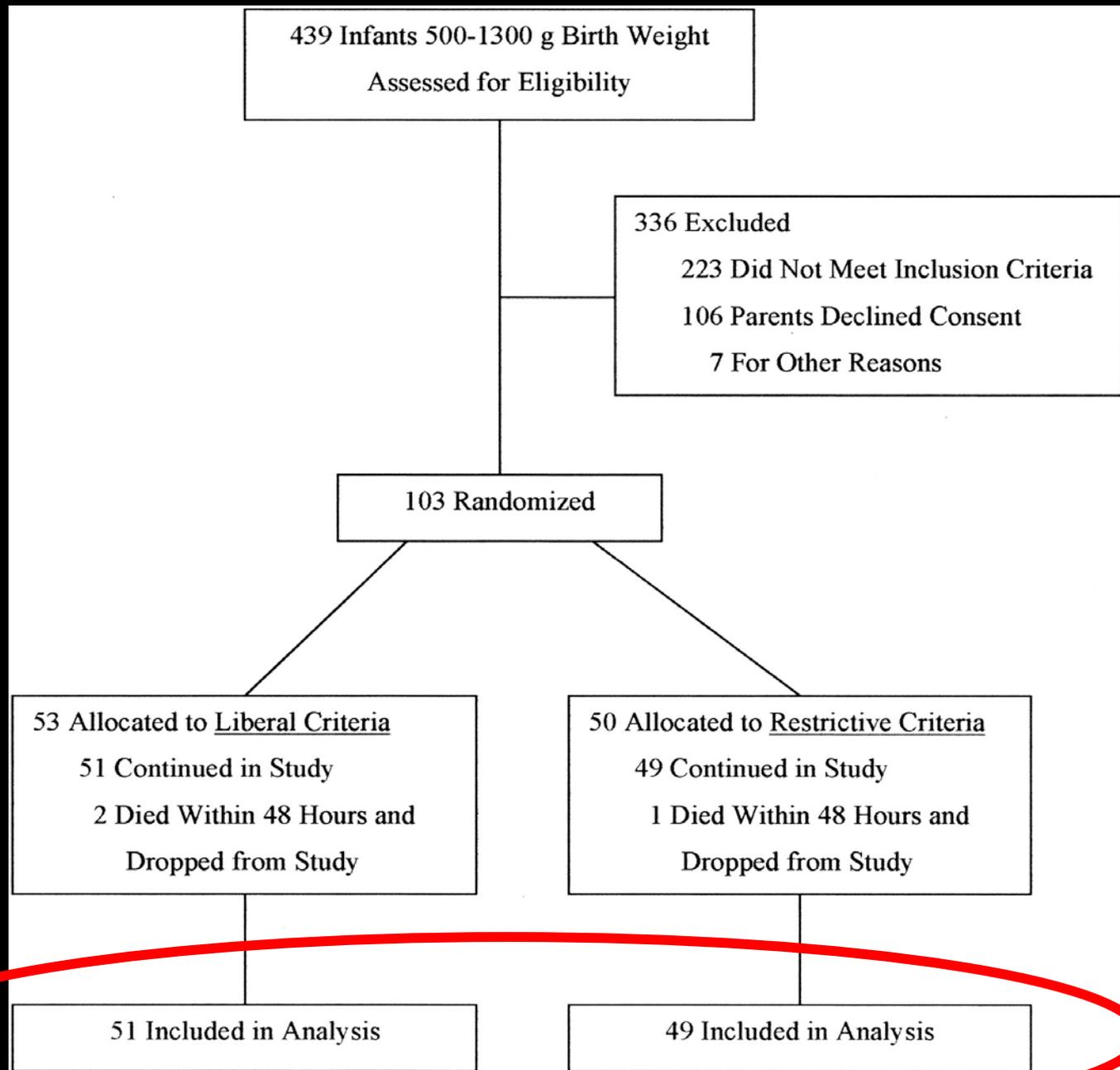


Estudio randomizado de transfusiones en infantes prematuros (*Bell et al., Pediatrics 2005*)

- Una institucion (University of Iowa, US)
- Criterios de Ingreso
 - Peso de 500-1300 g al nacer
- Resultados analizados
 - # de transfusiones de globulos rojos
 - # de donantes de globulos rojos
 - Sobrevida
 - Ductus arteriosus
 - Hemorragia intraventricular/leucomalacia periventricular
 - Retinopatía
 - Displasia broncopulmonar
 - Apnea
 - Duracion de ventilacion y terapia de oxigeno

Randomized Trial of Liberal v. Restrictive Guidelines for RBC Transfusion in PT Infants

Bell et al, Pediatrics, 2005



Criterios para transfusiones

Soporte respiratorio	Niveles bajos	Niveles altos
Ventilador	Hct <34%	Hct <46%
Oxigeno o CPAP Nasal	Hct <28%	Hct <38%
Aire ambiente	Hct <22%	Hct <30%

**Separacion
media de nivel
de Hb:**

2.7 g/dL

Iowa: Transfusiones

	Niveles altos (n = 51)	Niveles bajos (n = 49)	P
Infantes no transfundidos, n (%)	6 (12)	5 (10)	1.0
Transfusiones/infante, antes/durante estudio	5.2 ± 4.5	3.3 ± 2.9	.025
Transfusiones/infante, durante estudio	4.8 ± 4.1	2.7 ± 2.4	.006
Donantes/infante, antes/durante estudio	2.8 ± 2.5	2.2 ± 2.0	.082
Donantes/infante, durante estudio	2.5 ± 2.5	1.8 ± 1.8	.079

Iowa: Resultados Clinicos

	Niveles altos (<i>n</i> = 51)	Niveles bajos (<i>n</i> = 49)	<i>P</i>
Sobrevivieron al alta, <i>n</i> (%)	50 (98)	47 (96)	.614
Ductus arteriosus, <i>n</i> (%)			
Tratamiento medico	20 (39)	15 (31)	.407
Tratamiento quirurgico	2 (4)	4 (8)	.432
Hemorragia intraventricular, <i>n</i> (%)			
Grados 1–4	17 (33)	14 (29)	.669
Grados 3 or 4	8 (16)	5 (10)	.555
Grado 4	0 (0)	4 (8)	.054
Leucomalacia, <i>n</i> (%)	0 (0)	4 (14)	.115
HIV G4 + Leucomalacia, <i>n</i> (%)	0 (0)	6 (12)	.012
Retinopatia, <i>n</i> (%)			
Total	27 (60)	22 (51)	.520
Grado 3	2 (4)	2 (4)	1.0

Conclusiones

- **Conclusion:** Transfundir a niveles mas bajos de Hb reduce el numero de transfusiones, pero aumenta la incidencia de lesiones de parenquima cerebral
- **Factores positivos**
 - Separacion de niveles de Hb entre ambos grupos significativa
- **Factores negativos**
 - Edad media al ingreso en estudio: 3 dias
 - Solo 52 pacientes tuvieron eco transfontanelar a los 42 dias

The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) Study

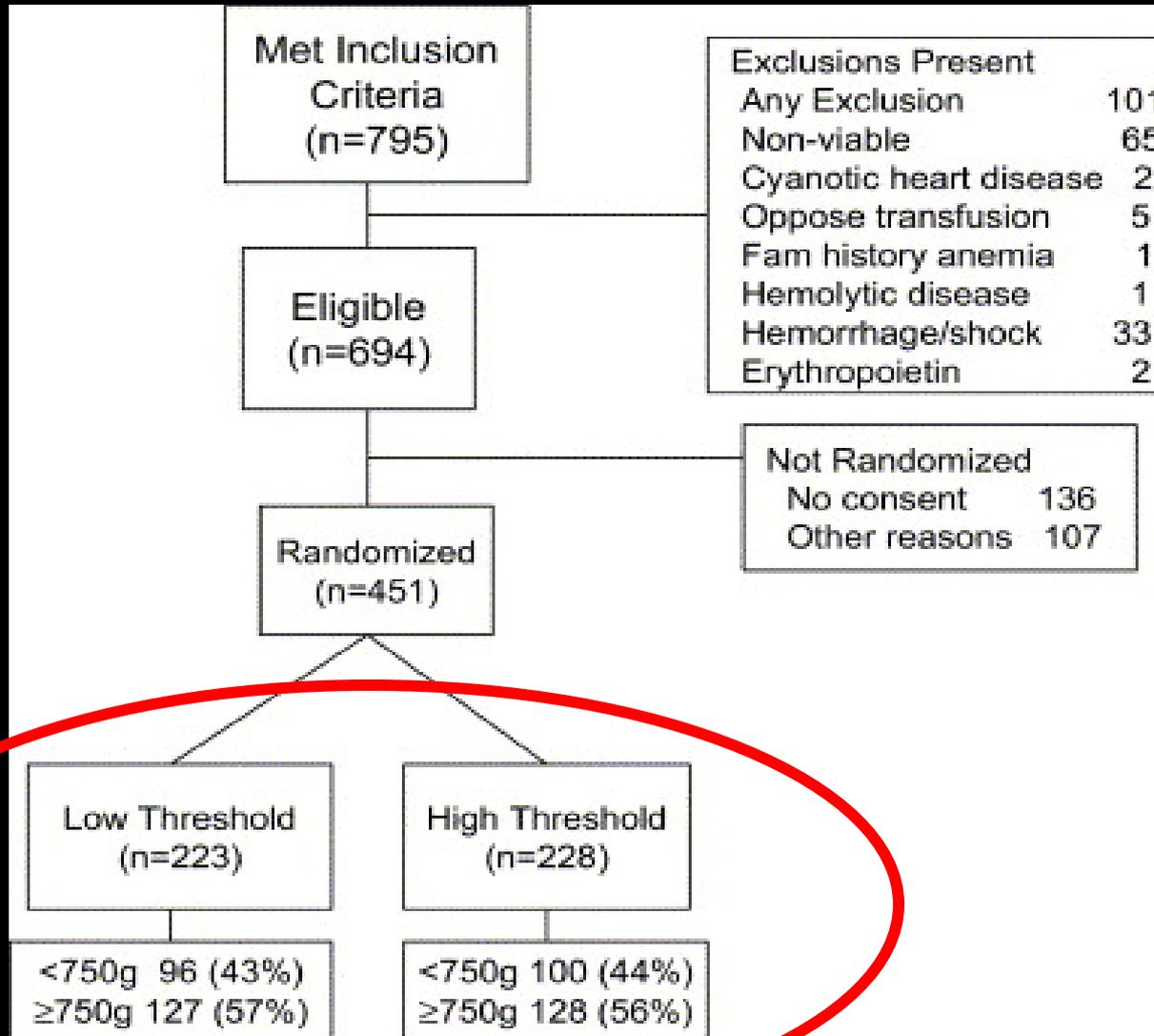
(Kirpalani, et al. J Peds, 2006)

- Estudio randomizado comparando diferentes niveles de hemoglobina en recién nacidos de extremo bajo peso
- 10 UCINs: Canada, US, Australia
- Criterios de ingreso
 - Peso al nacer <1000 gramos
 - Edad gestacional <31 semanas
 - <48 horas de edad

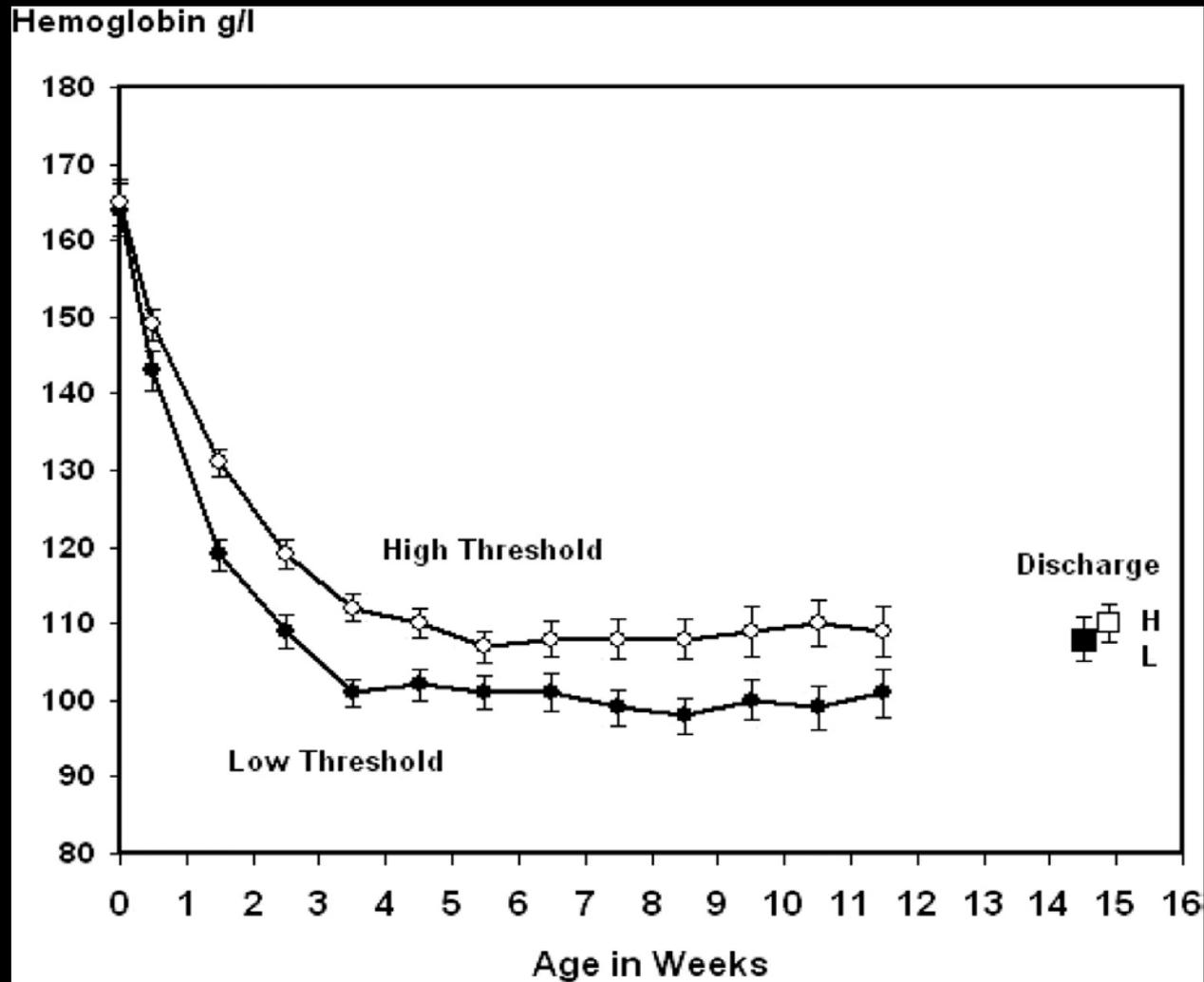
Criterios para transfusiones

Edad (Dias)	Tipo	Niveles bajos (g/dL)		Niveles altos (g/dL)	
		Soporte respiratorio	No soporte	Soporte respiratorio	No soporte
1-7	Capilar	≤11.5	≤10.0	≤13.5	≤12.0
	Central	≤10.4	≤9.0	≤12.2	≤10.9
8-14	Capilar	≤10.0	≤8.5	≤12.0	≤10.0
	Central	≤9.0	≤7.7	≤10.9	≤9.0
≥15	Capilar	≤8.5	≤7.5	≤10.0	≤8.5
	Central	≤7.7	≤6.8	≤9.0	≤7.7

PINT: Resultados



PINT: Hemoglobina



Separacion
media de nivel
de Hb:

1.1 g/dL

PINT: Transfusiones

Variable	Niveles bajos	Niveles altos	Diferencia (95% CI)	P value
No. de transfusiones	4.9 (4.2)	5.7 (5.0)	-0.83 (-1.68, 0.02)	.070
Pacientes transfundidos	89%	95%	-5.5% (-10.5%, -0.5%)	.037
Donantes de globulos rojos	2.1 (2.0)	2.6 (2.7)	-0.48 (-0.92, -0.03)	.035

PINT: Parametros Clinicos

Observaciones	Niveles bajos	Niveles altos	Efecto del tratamiento (95% CI)	P
Muerte, retinopatía severa, DBP, o lesión cerebral en eco	165/223 (74%)	159/228 (69.7)	OR: 1.30 (0.83, 2.02)	.25
Componentes individuales				
Muerte	48/223 (21.5%)	40/228 (17.5%)	OR: 1.38 (0.84, 2.27)	.21
Sobrevivientes con retinopatía severa	33/175 (18.9%)	33/188 (17.6%)	OR: 1.27 (0.71, 2.26)	.42
Sobrevivientes con DBP	101/175 (57.7%)	103/188 (54.8%)	OR: 1.18 (0.76, 1.85)	.46
Sobrevivientes con lesión cerebral	22/175 (12.6%)	30/188 (16.0%)	OR: 0.86 (0.53, 1.39)	.53

PINT: Conclusiones

- Tolerar niveles bajos de Hb en infantes prematuros reduce el numero de transfusiones, sin consecuencias clinicas evidentes.
- **Factor negativo**
 - Separacion de Hb entre los dos grupos muy pequena (relevancia clinica?)

PINT: Seguimiento psicomotor

(Whyte et al., 2009)

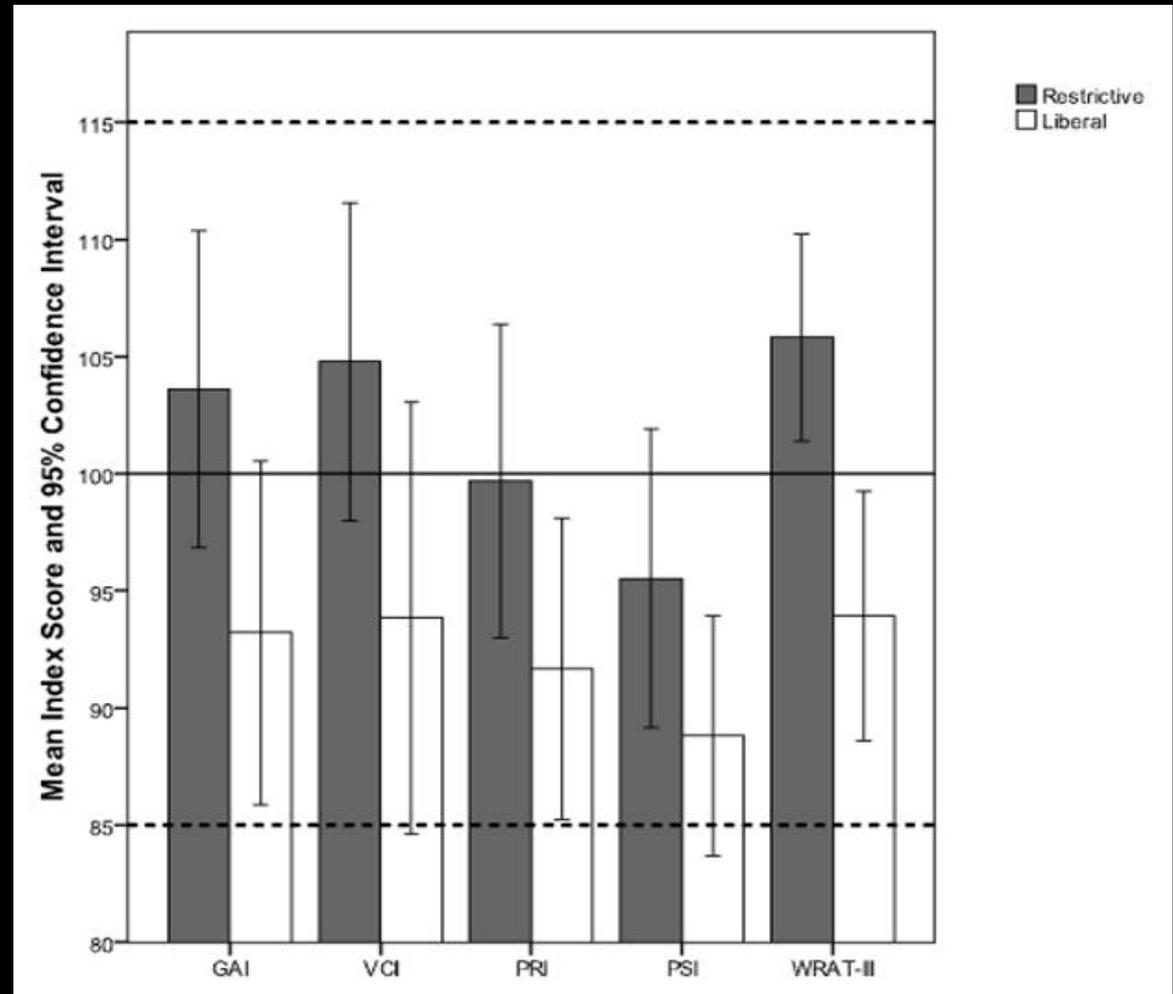
- 95% de pacientes evaluados a 18-21 meses de edad
- No diferencia en incidencia de muerte o retraso significativo del desarrollo
- **Análisis ad hoc: mayor incidencia de retraso cognitivo en grupo con transfusiones restrictivas (44.9% vs. 33.0%)**

Iowa: Seguimiento neurocognitivo *(McCoy et al., 2011)*

- 56 (de 100) infantes en estudio original fueron evaluados en edad escolar (8-15; media 12.4)
 - 23 grupo restrictivo
 - 33 grupo liberal
- Tests de:
 - Funcionamiento cognitivo
 - Memoria
 - Asociacion verbal
 - Coordinacion motora
 - Integracion visual-motora
 - Razonamiento visual-espacial
 - Abilidad de lectura

Iowa: Seguimiento neurocognitivo *(McCoy et al., 2011)*

En todos los tests de inteligencia, niños en el grupo liberal obtuvieron puntajes mas bajos que niños en el grupo restrictivo (diferencias significativas en fluencia verbal, memoria visual, y lectura)

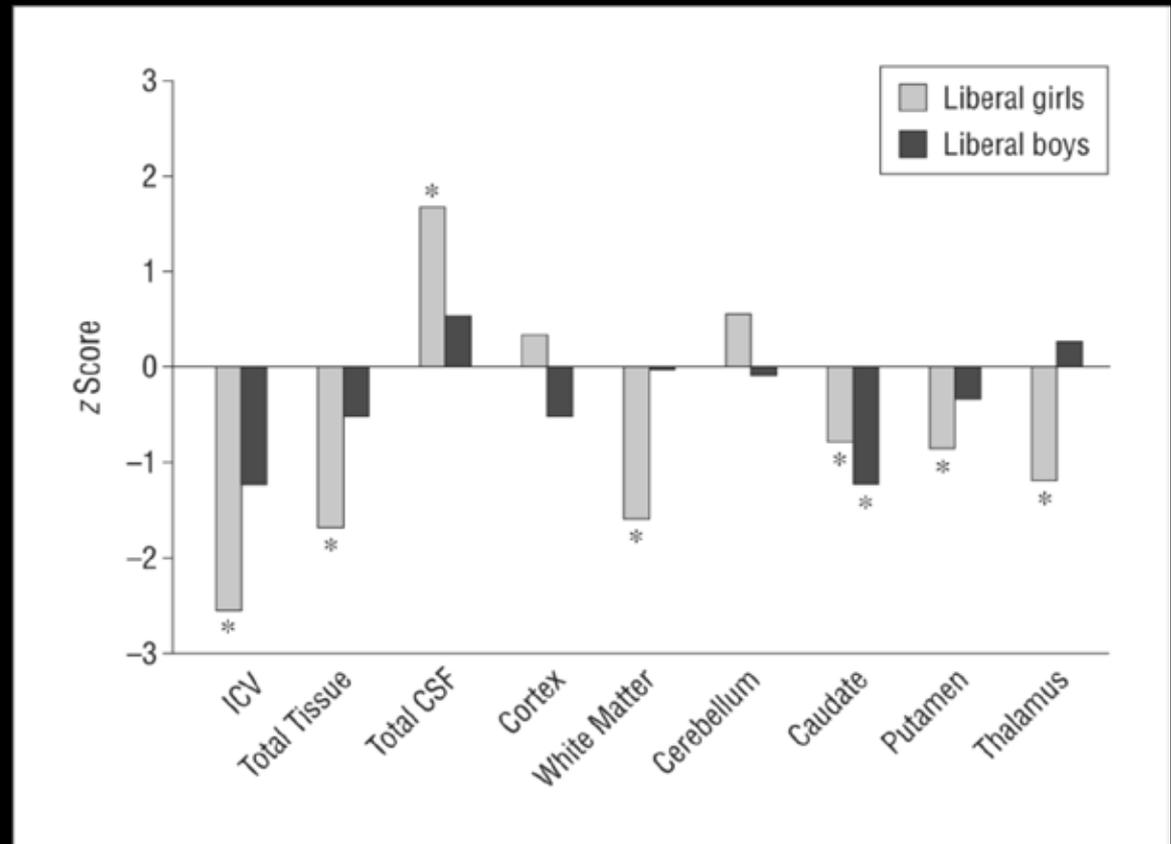


Iowa: Seguimiento neuroradiológico *(Nopoulos et al., 2011)*

- 44 (de 100) infantes fueron evaluados con resonancia magnetica a edad media de 12, y comparados con controles sanos nacidos a termino
 - 18 grupo restrictivo
 - 26 grupo liberal
 - 40 controles
- Niños transfundidos liberalmente tuvieron un volumen intracraneal significativamente menor que los controles

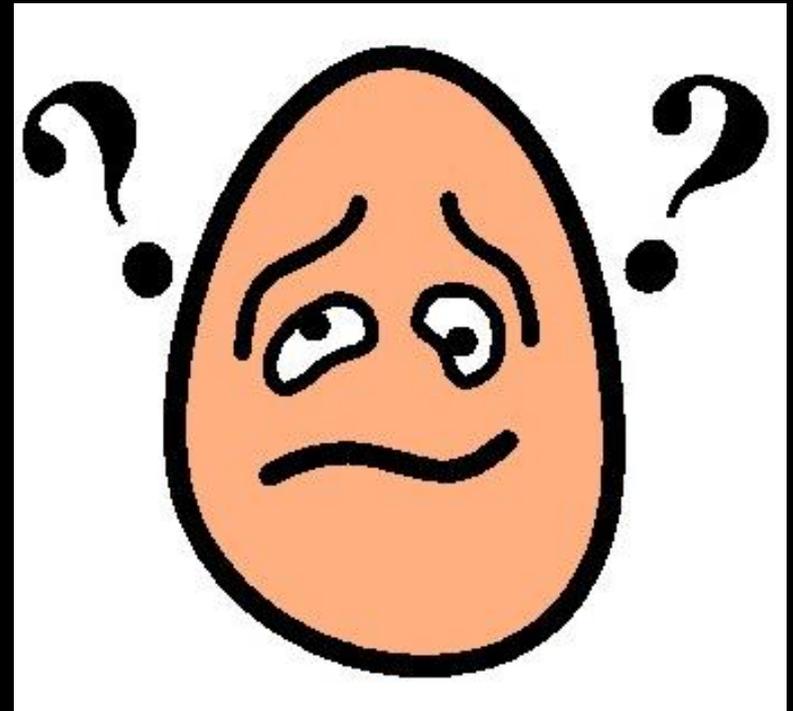
Iowa: Seguimiento neuroradiologico *(Nopoulos et al., 2011)*

Efecto del sexo en las estructuras cerebrales: Las niñas transfundidas liberalmente tuvieron la reducción más marcada en las medidas de volumen intracraneal, cerebral, de sustancia blanca, y de núcleos cerebrales.



En conclusion

- Estudios a corto plazo (periodo neonatal y 18 meses) sugieren que *transfundir liberalmente confiere proteccion neurologica*
- Estudios a largo plazo (Iowa) sugieren que *transfundir liberalmente resulta en dano neurologico*



Como explicar esta discrepancia?

- Exámenes a los 18 meses no predicen el desarrollo neuro-cognitivo a los 12 años?
- Los resultados de Iowa no son representativos debido al bajo porcentaje de patients estudiados en el seguimiento?
- La anemia, así como el exceso de transfusiones (sobrecarga de hierro), están asociadas con desarrollo psicomotor anormal?

Hematocritos promedio en ambos estudios

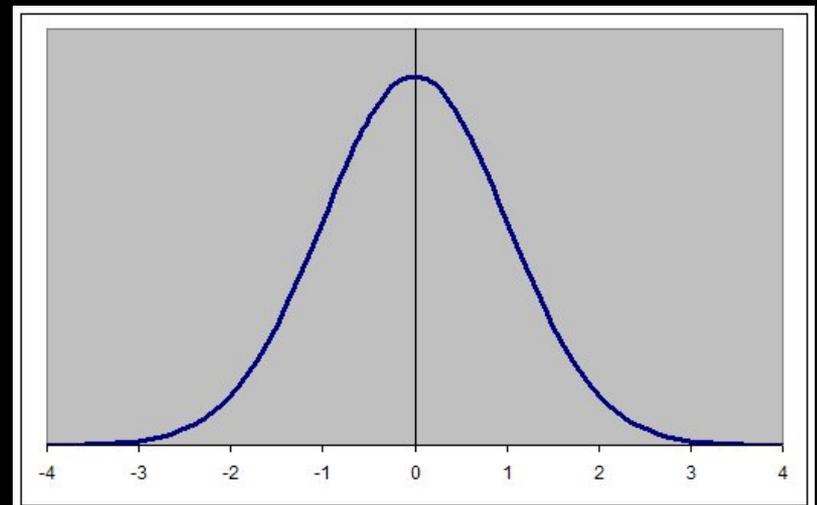
- Transfusiones restrictivas

- Iowa: 36.7%
- PINT: 34.7%



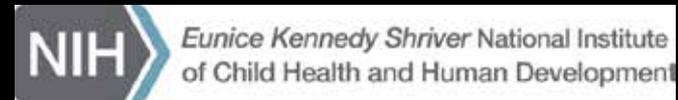
- Transfusiones liberales

- Iowa: 44.5%
- PINT: 37.2%



Estudios en progreso

- **TOP:** Transfusion of Prematures Trial
 - Estudio randomizado en U.S.A.



- **ETTNO:** Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants Study
 - Estudio en Europa



Indicaciones para transfusiones de GR en neonatos pretermino (% Hct)

	Con soporte respiratorio								
	Liberal				Restrictivo				BCH
Edad en días	Iowa	PINT	TOP	ETTNO	Iowa	PINT	TOP	ETTNO	
1 - 7	46/38	40	38	41	34/28	34	32	34	35
8 - 14	46/38	35	37	37	34/28	29	29	30	32
≥15	46/38	29	32	34	34/28	25	25	27	28

Indicaciones para transfusiones de GR en neonatos pretermino (% Hct)

	Sin soporte respiratorio								
	Liberal				Restrictivo				BCH
Edad en días	lowa	PINT	TOP	ETTNO	lowa	PINT	TOP	ETTNO	
1 - 7	30	35	35	35	22	29	29	28	32
8 - 14	30	29	32	31	22	25	25	24	29
≥15	30	25	29	28	22	22	21	21	25

Riesgos asociados con transfusiones de globulos rojos

Enterocolitis Necrotizante (EN)



Transfusiones de GR y EN: Estudios iniciales

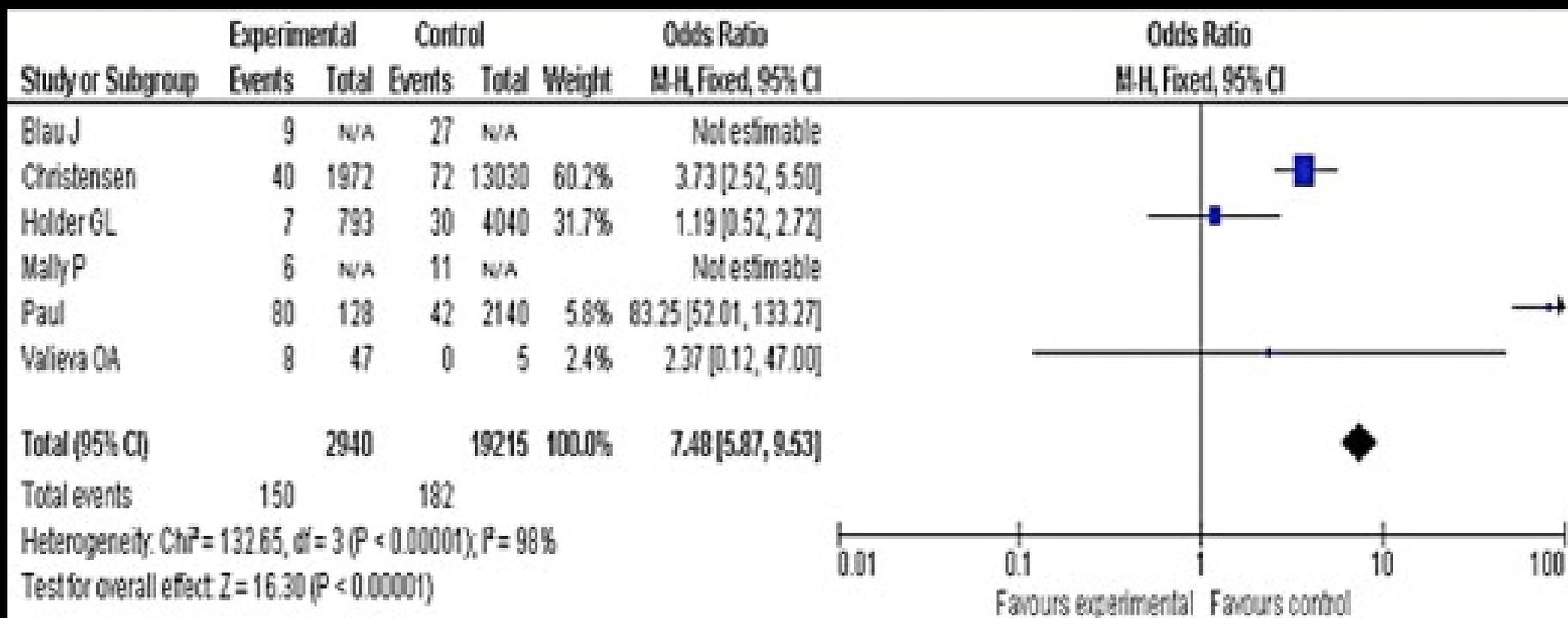
- Dos estudios describieron una asociación entre número de transfusiones de GR e incidencia de EN (*Mc Grady et al., 1987; Bednarek et al., 1998*)
 - No evaluaron asociación temporal
 - No consideraron otras variables

Transfusiones de GR y EN: Estudios recientes

- % de casos de EN diagnosticados ≤ 48 horas despues de una transfusion ("EN transfusional")
 - Mally *et al.*, 2006: 35% (6/17)
 - Valieva *et al.*, 2009: 37.5% (3/8)
 - Christensen *et al.*, 2010: 35% (40/112)
 - Josephson *et al.*, 2010: 38% (18/47)
 - Blau *et al.*, 2011: 25% (9/36)
 - Paul *et al.*, 2011: 27% (33/122)
 - Singh *et al.*, 2011: 72% (80/111)
 - El-Dib *et al.*, 2011: 56% (14/25)
 - Demirel *et al.*, 2012: 16% (15/96)

Probabilidad relativa de EN en pacientes transfundidos con GR vs. no transfundidos: Estudios de cohortes

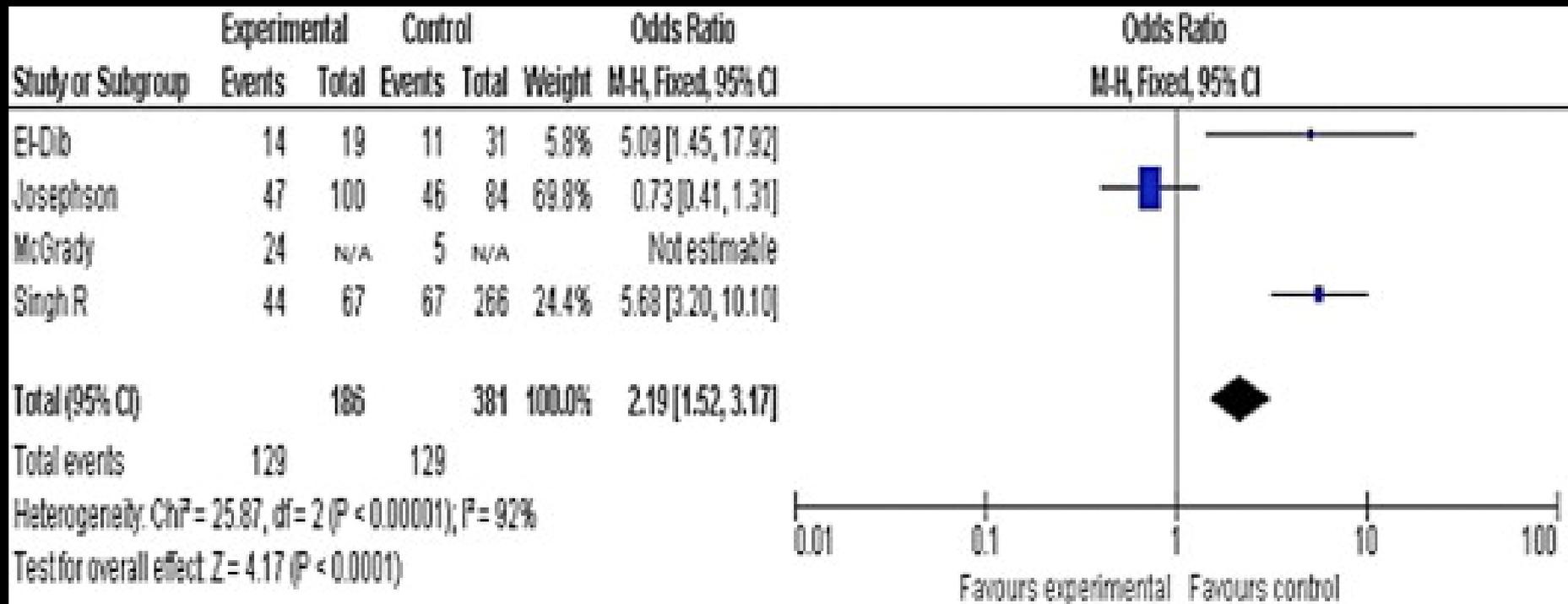
(Kirpalani y Zupancic, *Semin Perinatol*, 2012)



Probabilidad relativa de EN en pacientes transfundidos vs. no transfundidos:

Estudios de casos y controles

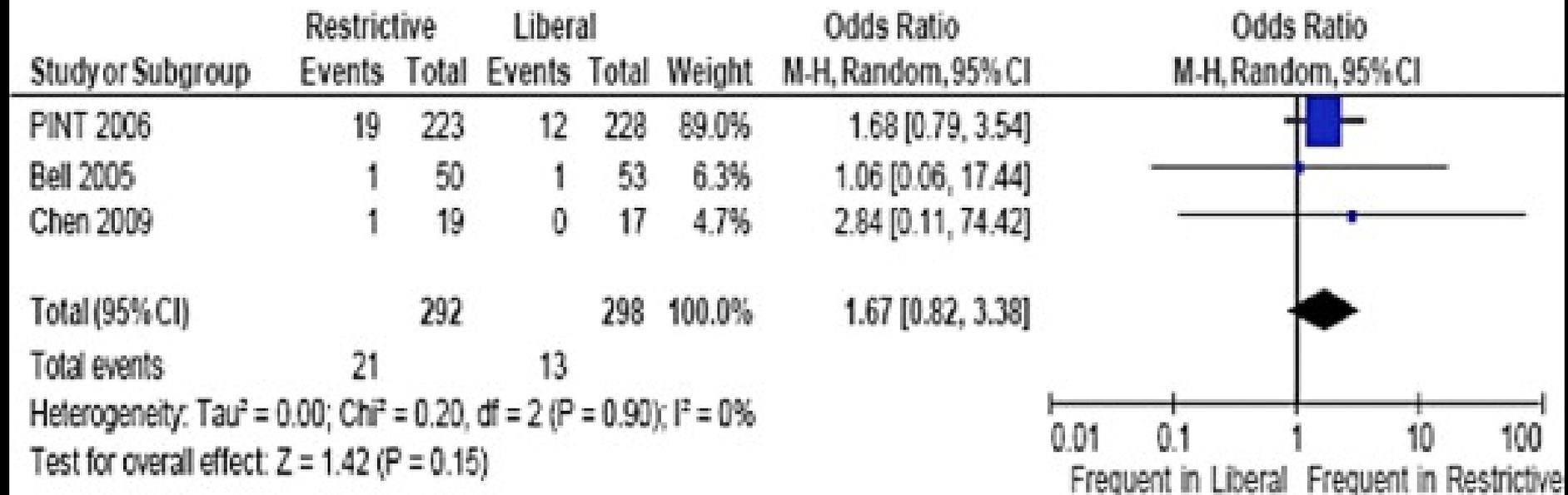
(Kirpalani y Zupancic, *Semin Perinatol*, 2012)



Metaanálisis de incidencia de EN en estudios clínicos randomizados

(Kirpalani y Zupancic, Semin Perinatol, 2012)

1.19 Necrotising enterocolitis

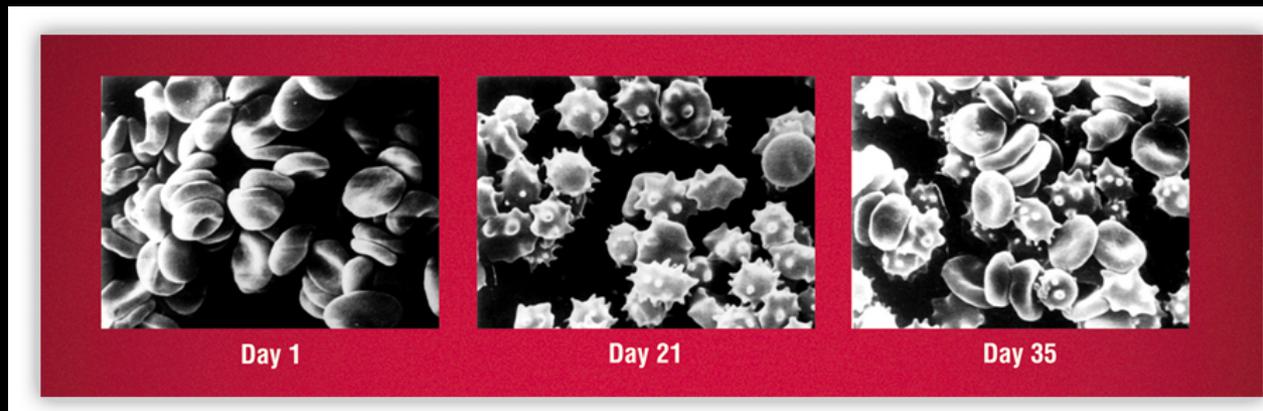


EN transfusional: Mecanismos potenciales

- Isquemia-reperfusion?
 - Anemia severa asociada con disminucion de la perfusion mesenterica?

EN transfusional: Mecanismos potenciales

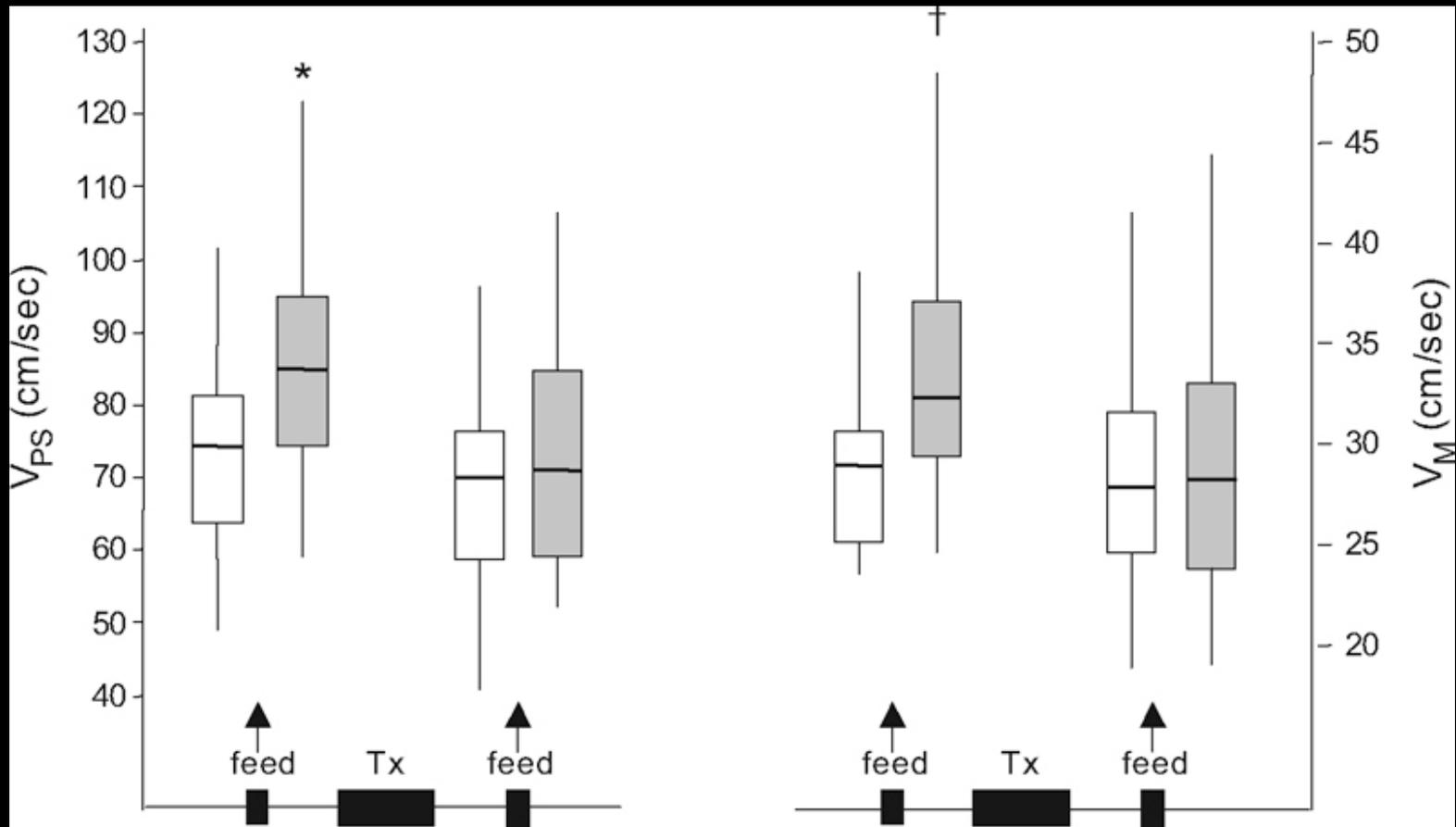
- Cambios en globulos rojos (“lesion de almacenamiento”) causan baja oxigenacion tisular?
 - Perdida de la estabilidad de la membrana
 - Baja deformabilidad e incapacidad de circular en los capilares pequenos



EN transfusional: Mecanismos potenciales

- Niveles reducidos de 2,3-difosfoglycerato (2,3 DPG)
 - Aumenta la afinidad por el oxígeno; se reduce la liberación de oxígeno a nivel tisular.
- Fragmentación de GRs con liberación de Hb libre
 - La Hb libre atrapa avidamente al óxido nítrico, por lo tanto interfiere con la vasodilatación inducida por óxido nítrico y actúa como un potente vasoconstrictor

Effectos de transfusion de GR en la velocidad de flujo arterial mesenterico en neonatos de <32 semanas



Uso de GR almacenados en neonatología

- | En muchos bancos de sangre, se asigna una unidad de GR (almacenada por 30-42 días) a cada infante prematuro, quien recibe alicuotas de esa unidad
 - | Disminuye la exposición a donantes
 - | Se considera práctica segura para transfusiones de volumen pequeño
 - | Cambios mínimos en Na, K, Ca, glucosa, pH

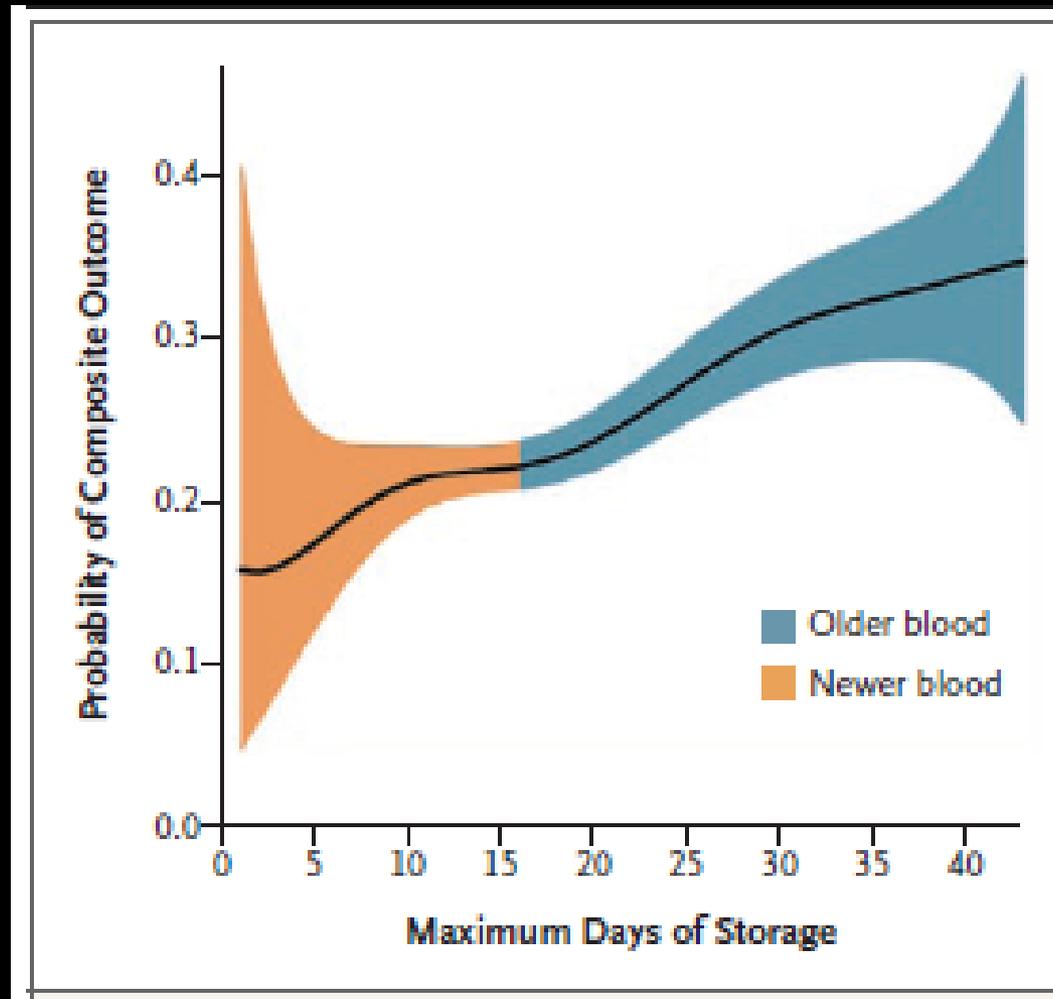
Duración del almacenamiento de GRs y complicaciones de cirugía cardiaca

Koch et al, NEJM, 358:12, 2008.

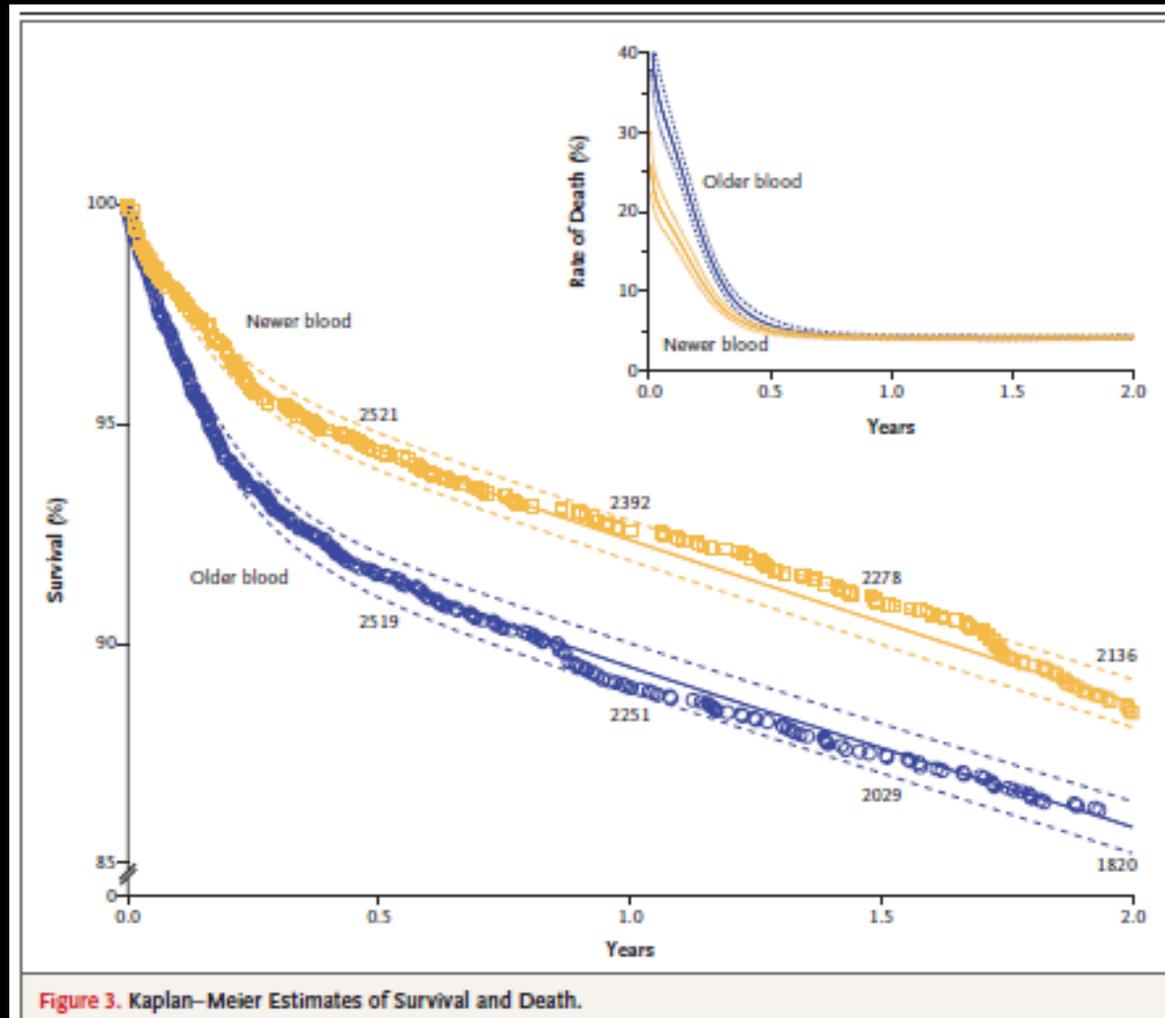
Table 2. Postoperative Complications, According to the Duration of Blood Storage.

Complication	Patients Receiving Newer Blood (N=2872) ^a	Patients Receiving Older Blood (N=3130) [†]	P Value [‡]
	no. (%)		
In-hospital death	49 (1.7)	88 (2.8)	0.004
Cardiac			
Myocardial infarction	15 (0.5)	16 (0.5)	0.95
Ventricular tachycardia	155 (5.4)	175 (5.6)	0.74
Ventricular fibrillation	35 (1.2)	31 (1.0)	0.40
Cardiac arrest or asystole	47 (1.6)	54 (1.7)	0.79
Cardiac tamponade	48 (1.7)	67 (2.1)	0.19
Aortic dissection	1 (<1)	2 (0.1)	0.99
Neurologic			
Stroke	49 (1.7)	61 (1.9)	0.48
Coma >24 hr	9 (0.3)	12 (0.4)	0.65
Pulmonary			
Ventilation >72 hr	160 (5.6)	304 (9.7)	<0.001
Pneumonia	81 (2.8)	111 (3.5)	0.11
Pulmonary embolism	5 (0.2)	7 (0.2)	0.67
Respiratory insufficiency	177 (6.2)	278 (8.9)	<0.001
Renal			
Renal failure	45 (1.6)	84 (2.7)	0.003
Infectious			
Septicemia or sepsis	80 (2.8)	125 (4.0)	0.01
Deep sternal wound	25 (0.9)	25 (0.8)	0.76
Superficial sternal wound	44 (1.5)	62 (2.0)	0.19
Multiorgan failure	7 (0.2)	23 (0.7)	0.007
Peripheral vascular			
Iliac or femoral dissection	0	0	
Acute limb ischemia	7 (0.2)	18 (0.6)	0.05
Composite outcome [§]	642 (22.4)	810 (25.9)	0.001

Relacion entre la edad del producto transfundido y la probabilidad de un evento adverso post-operatorio

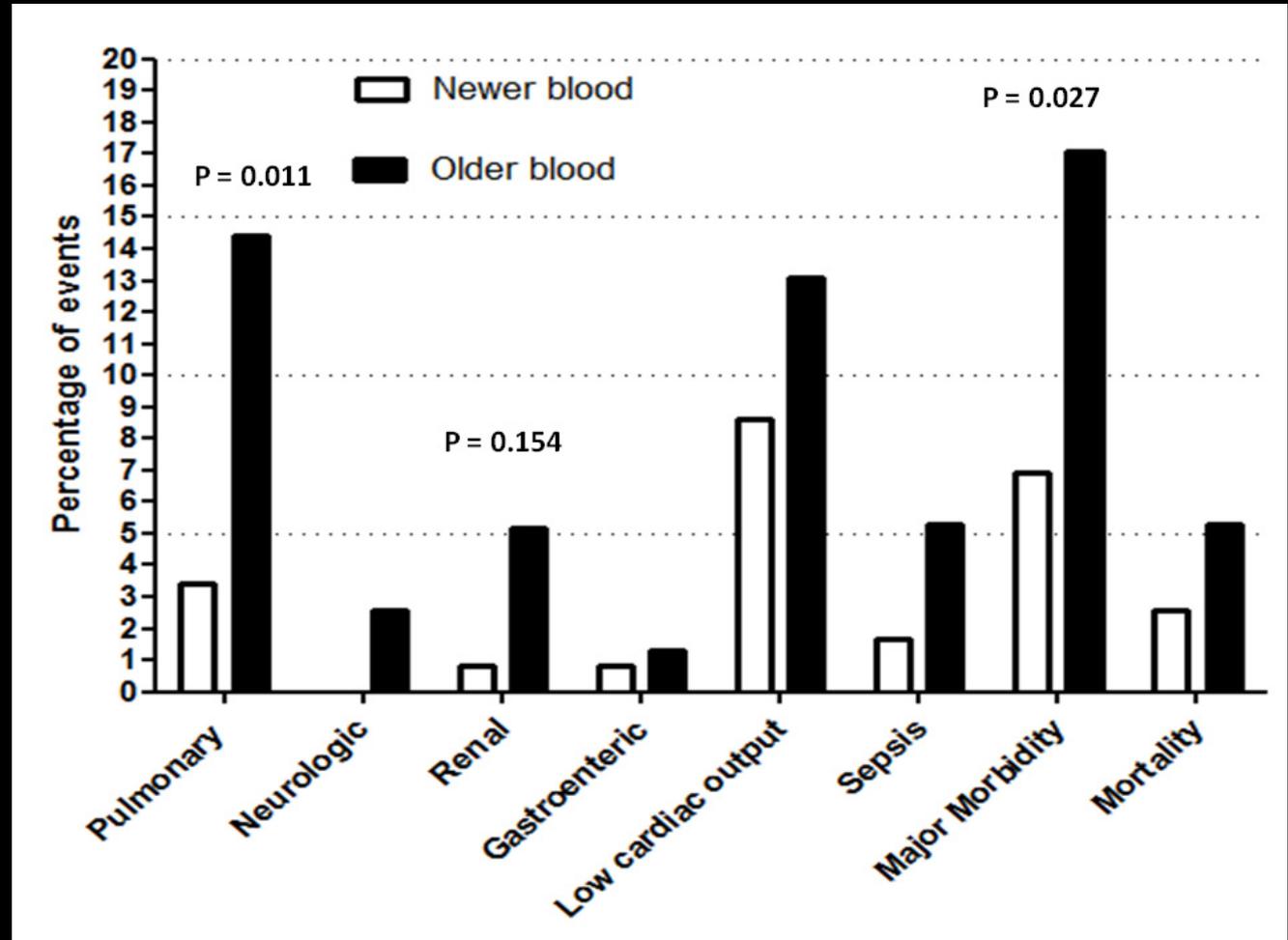


Probabilidades de sobrevivida en base al tiempo de almacenamiento



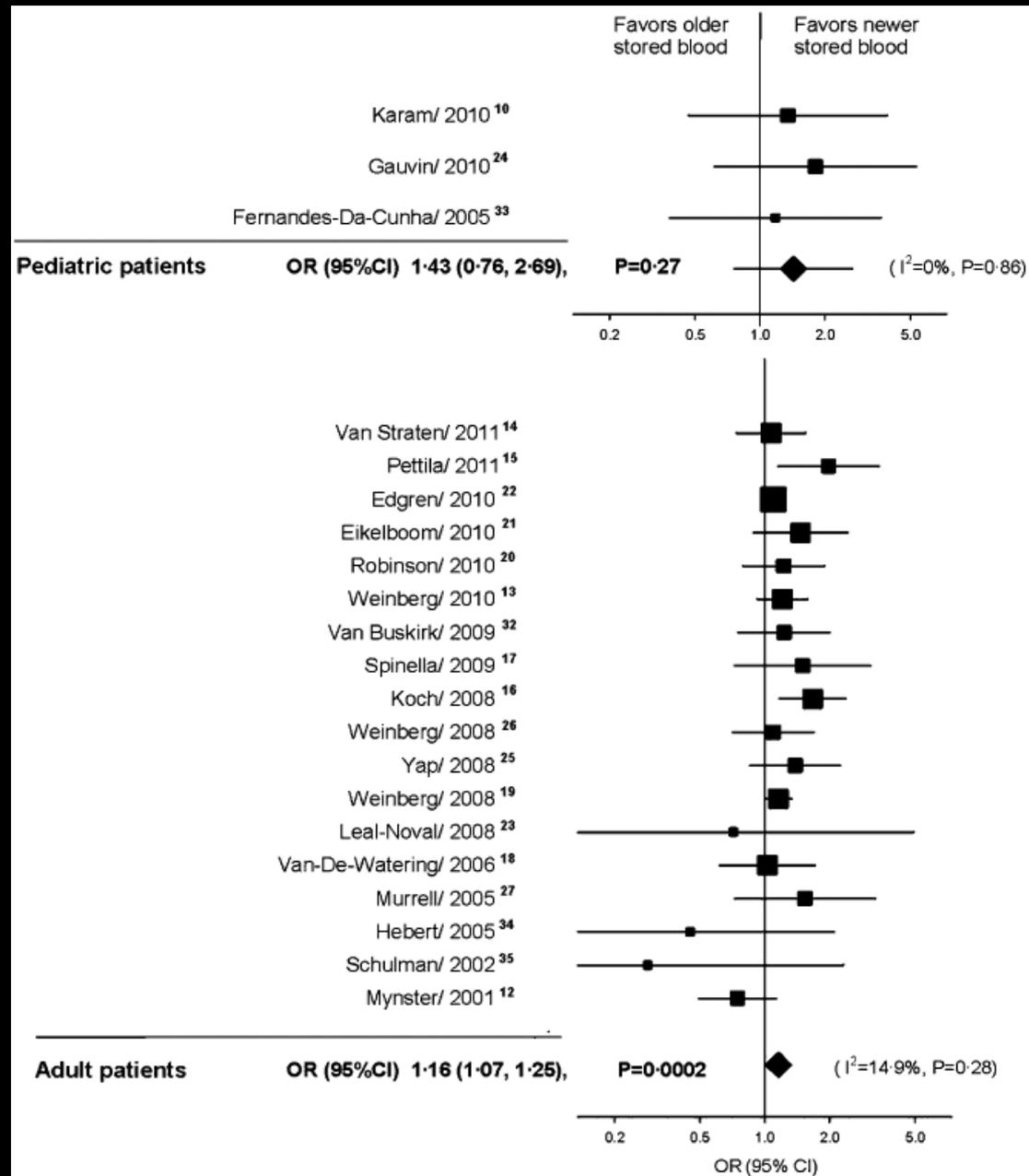
Tiempo de almacenamiento de GRs y resultados en cirugía cardiaca pediátrica

- N = 192 niños
- Edad ≤ 5 años
- Sangre fresca ≤ 4 d
- Sangre vieja > 4 d



Efectos de transfusion con sangre vieja vs. nueva sobre la mortalidad: Pacientes pediatricos y adultos

(Wang et al., *Transfusion*, 2012)

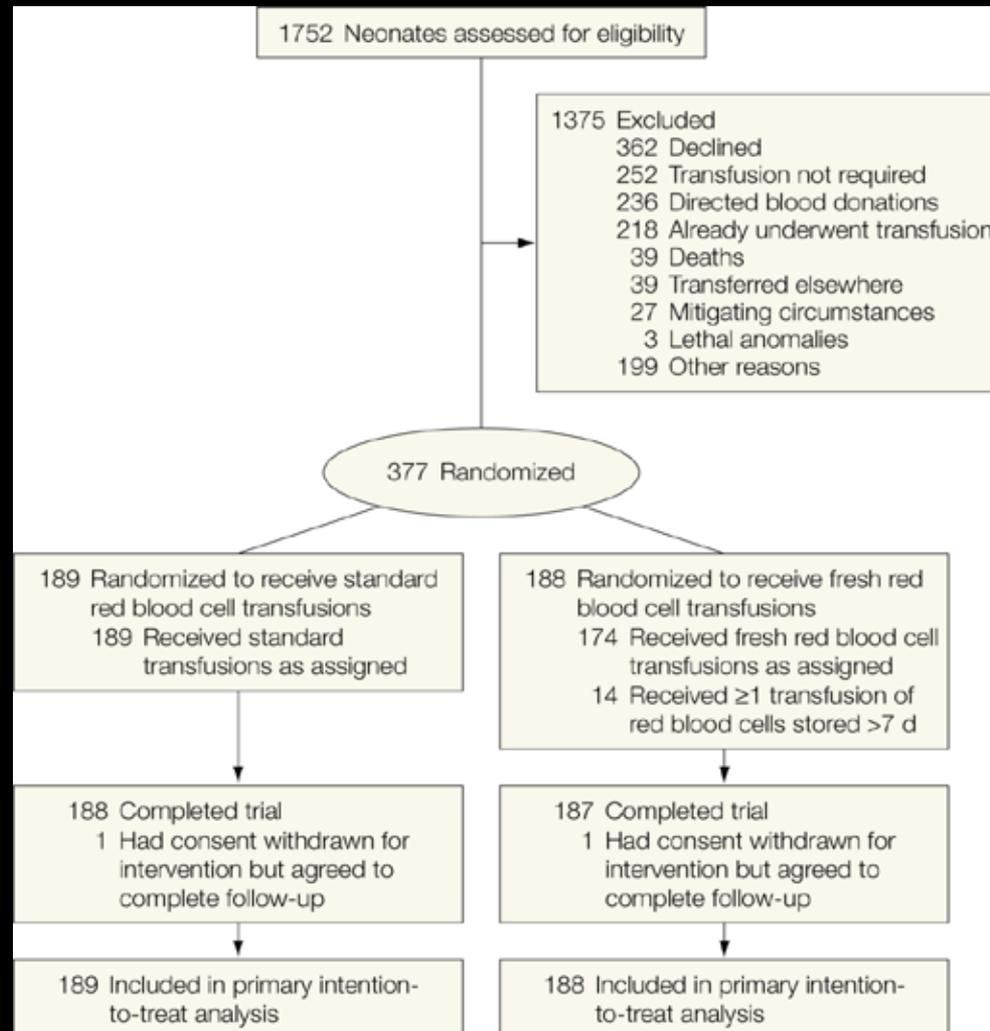


The Age of Red Blood Cells In Premature Infants (ARIP) Trial

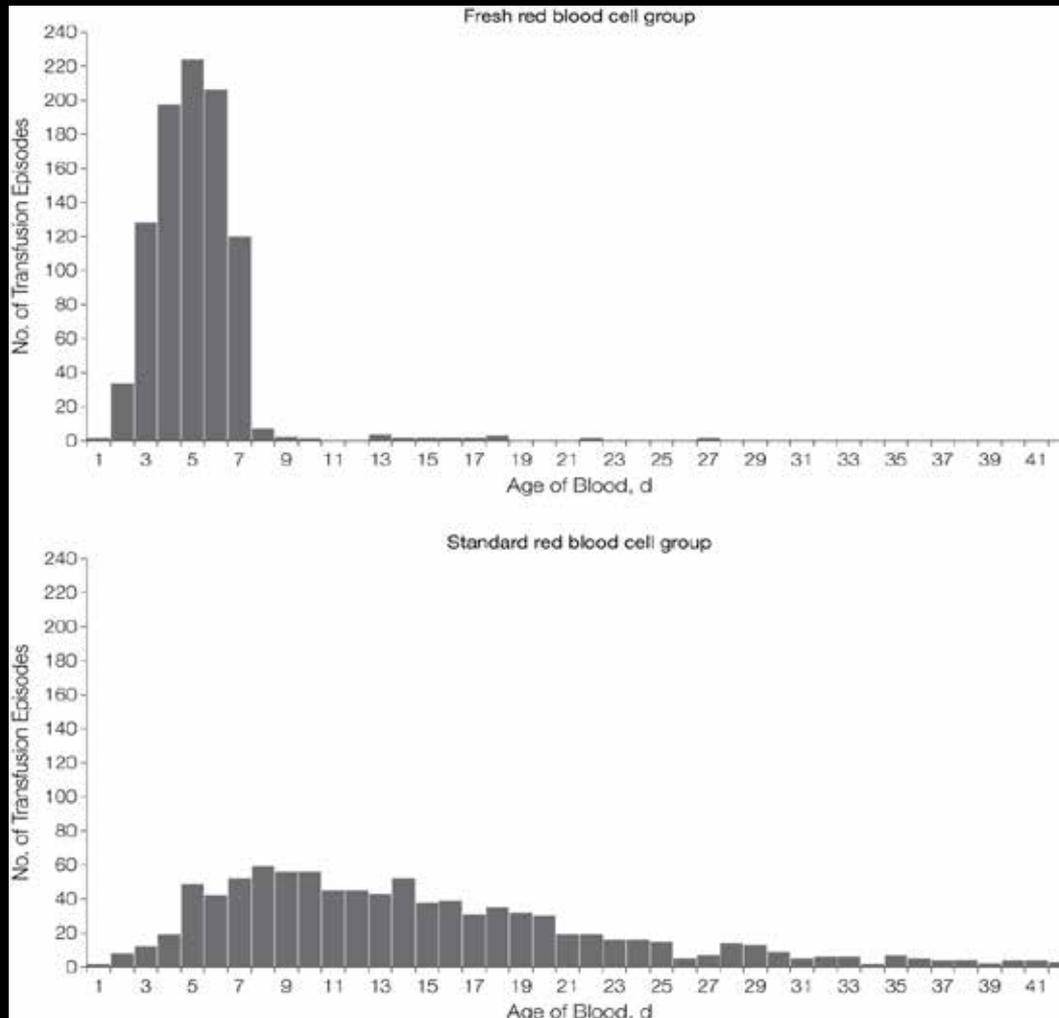
(Fergusson et al., JAMA, Oct. 2012)

- Estudio multicentrico, randomizado, a doble ciego estudiando los efectos de transfundir sangre fresca (≤ 7 dias) vs. practica standard (unidad asignada, 2-42 dias) en neonatos nacidos con un peso < 1250 g.
 - 6 UCINs en Canada, de 2006 a 2011
 - Resultado primario: mortalidad y morbilidades neonatales

ARIPi: Flujo de Pacientes



ARIP: Distribution de los días de almacenamiento de cada unidad al momento de transfusion



ARIP: Resultados

Table 4. Primary Outcomes

Primary Outcomes	No. (%)		Relative Risk (95% CI)
	Standard Red Blood Cell Group (n = 189)	Fresh Red Blood Cell Group (n = 188)	
Necrotizing enterocolitis (Bell criteria stage ≥ 2)	15 (7.9)	15 (8.0)	1.00 (0.48-2.12)
Intraventricular hemorrhage (Papile criteria grade ≥ 3)	11 (5.8)	18 (9.6)	1.65 (0.80-3.39)
Retinopathy of prematurity (stage ≥ 3)	26 (13.8)	23 (12.2)	0.89 (0.53-1.50)
Bronchopulmonary dysplasia	63 (33.3)	60 (31.9)	0.96 (0.72-1.28)
Death	31 (16.4)	30 (16.0)	0.97 (0.61-1.54)
Composite primary outcome: any of above	100 (52.9)	99 (52.7)	1.00 (0.82-1.21)

Conclusiones

- En base a los resultados de ARIPI, el uso exclusivo de unidades de GR frescas no mejora los resultados clínicos en neonatos prematuros (<1250g), comparado con la práctica de asignar una unidad a cada infante por la duración del almacenamiento.

Gracias por su atencion!

