



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

# TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN EL NEONATO ¿TRANSFUNDIMOS DEMASIADO?

Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y  
Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo  
CURSO ACADÉMICO 2016-2017

Autor

***MAR VELILLA APARICIO***

Tutores

*Dra. PILAR SAMPER VILLAGRASA*  
*Dra. TERESA DE ROJAS DE PABLO*

Zaragoza, Septiembre 2017



*TÍTULO:*

## **Transfusión de plaquetas en el neonato: ¿Transfundimos demasiado?**

*AUTORA:*

Mar Velilla Aparicio con DNI 25199612F

*TUTORAS ACADÉMICAS:*

Pilar Samper Villagrasa con DNI 17851169H

Teresa de Rojas de Pablo con DNI 05303003P

*CENTRO Y SERVICIO:*

Servicio de neonatología y servicio de banco de sangre del hospital universitario Gregorio Marañón de Madrid.

### **RESUMEN**

La trombopenia es un problema frecuente en el recién nacido. Aunque la incidencia global de trombopenia neonatal es relativamente baja (0.7%-0,9%) del 22% al 35% de los neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales tiene al menos un episodio de trombopenia.[1] Es habitual en la práctica diaria la transfusión de plaquetas para prevenir el riesgo de sangrado, especialmente la hemorragia intraventricular (IVH). Sin embargo, varios estudios recientes sugieren que el riesgo de IVH no se relaciona con la gravedad de la plaquetopenia. Asimismo, sigue sin existir evidencia sólida sobre cuál es el límite más adecuado para transfundir plaquetas tanto en el neonato término como en el pretérmino, de manera que esta práctica transfusional está sujeta a una importante variabilidad entre los profesionales. En ausencia de estudios similares realizados en nuestro país, nuestro objetivo es analizar esta práctica en un hospital de nivel terciario, referencia nacional en Neonatología, para encontrar puntos de mejora que poder incorporar a nuestra práctica clínica diaria.

### **PALABRAS CLAVE**

Trombopenia, transfusión, plaquetas, neonato, sangrado, hemorragia intraventricular, prematuro.

## **ABSTRACT**

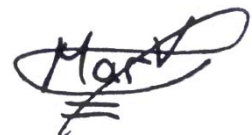
Thrombopenia is a common problem among newborns. Although the overall incidence of neonatal thrombopenia is relatively low (0.7% - 0.9%), 22% to 35% of neonates in neonatal intensive care units have at least one episode of thrombopenia. Platelet transfusion is common practice to prevent different types of bleeding, especially intraventricular hemorrhage (IVH). However, several recent studies suggest that IVH risk is not related to the severity of thrombocytopenia. Additionally, there is still no solid evidence of what is the most appropriate limit for platelet transfusion in both term and preterm neonates, having hence transfusion practices significant variability among professionals. In the absence of similar studies in our country, our objective is to analyze this practice in a tertiary hospital (national reference center for Neonatology) to find improvement points that can be incorporated into our daily clinical practice.

## **KEYWORDS:**

Thrombocytopenia, transfusion, bleeding, newborn, intraventricular hemorrhage, premature.

**VISTO BUENO DEL TUTOR**

Las doctoras que tutorizan el presente trabajo de investigación: Dra. Pilar Samper y Dra. Teresa de Rojas, aprueban la realización y presentación del mismo.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mar', with a stylized flourish underneath.

Fdo.: Mar Velilla Aparicio



## ÍNDICE

1.	JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO E HIPÓTESIS DE ESTUDIO .....	5
2.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y CUERPO TEÓRICO .....	6
2.1.	Función plaquetaria del recién nacido .....	6
2.2.	Fisiopatología y clasificación de la trombopenia neonatal.....	7
2.3.	Manifestaciones clínicas .....	11
2.4.	Tratamiento de la trombopenia .....	12
2.4.1.	Transfusión de plaquetas. Prácticas transfusionales en neonatología. ....	12
2.4.2.	Preparación y administración de la transfusión .....	15
2.4.3.	Riesgos derivados de la transfusión de plaquetas .....	16
2.4.4.	Alternativas a la transfusión de plaquetas .....	17
2.4.5.	Tratamiento de la trombopenia en situaciones concretas: .....	17
2.4.6.	Trombopenia y riesgo de sangrado .....	18
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
3.1.	Pacientes.....	21
3.2.	Variables y recogida de datos .....	22
3.3.	Aspectos éticos: .....	24
3.4.	Análisis de datos .....	25
4.	RESULTADOS.....	27
4.1.	Datos demográficos de la población a estudio.....	27
4.2.	Motivo de ingreso .....	30
4.3.	Datos del embarazo y parto.....	31
4.4.	Causa y factores de riesgo de trombopenia .....	34
4.5.	Transfusión de plaquetas.....	36
4.6.	Relación entre sangrado y transfusión .....	42
4.7.	Situación al alta.....	43
5.	DISCUSIÓN .....	45
6.	CONCLUSIÓN .....	48
7.	INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES .....	49
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	50





## **1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO E HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

La práctica transfusional en neonatología en España no está protocolizada y es posible que esté produciendo una sobreutilización de transfusiones plaquetares, con dudosos beneficios en el neonato de riesgo. El análisis de dicha práctica permitirá detectar puntos de mejora y elaborar guías clínicas para optimizar el beneficio de las transfusiones plaquetares en estos pacientes, restringiendo su indicación.

De esta hipótesis general se derivan los siguientes objetivos:

1. Revisar la práctica clínica de transfusiones plaquetares en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de un hospital terciario, referencia en Neonatología (Hospital G.U. Gregorio Marañón), con especial hincapié en las indicaciones para transfundir.
2. Comparar los resultados de esta revisión con los de otras unidades de referencia internacionales (en Estados Unidos y Europa) y detectar puntos de mejora en nuestra práctica clínica.
3. Analizar la relación, si existe, entre la transfusión plaquetar y la incidencia de hemorragia intraventricular y otras complicaciones graves del neonato.
4. Identificar factores de riesgo de sangrado en los neonatos con trombopenia que ayuden en el algoritmo de decisión de transfusión de plaquetas en cada paciente.
5. Describir la incidencia de efectos secundarios y reacciones transfusionales.

## **2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y CUERPO TEÓRICO**

La trombopenia es el segundo trastorno hematológico más frecuente tras la anemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Afecta al 18-35% de los pacientes en UCIN, siendo más frecuente cuanto menor peso y edad gestacional, llegando a afectar hasta un 70% de los prematuros < 1.000 gramos [2].

Se define la trombocitopenia neonatal como un recuento plaquetario inferior a 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, independientemente de la edad gestacional, y se considera grave cuando es inferior a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

La trombocitopenia neonatal puede estar asociada con sangrado y, potencialmente, una morbilidad significativa. Como resultado, es importante identificar a los recién nacidos en riesgo y, si es necesario, iniciar el tratamiento para prevenir complicaciones asociadas.

### **2.1. Función plaquetaria del recién nacido**

Los precursores hematopoyéticos se encuentran en el saco vitelino, desde allí migran al principal órgano hematopoyético fetal, el hígado, a las 6 semanas de gestación (SG). Entre las 16-18 SG empieza la migración de precursores hacia la médula ósea, que será el principal órgano hematopoyético en la vida posnatal. Las primeras plaquetas morfológicamente reconocibles aparecen en la circulación fetal entre las 5-9 SG [3]. Se ha objetivado que el recuento plaquetario aumenta a medida que avanza la edad gestacional y parece que hacia las 18 SG es similar al de los adultos. Así pues, según la literatura, al final del primer trimestre de gestación el recuento plaquetario oscila en torno a 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y al final del segundo trimestre en torno a 175.000-250.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, por lo que se puede definir la trombocitopenia neonatal como un recuento plaquetario inferior a 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, independientemente de la edad gestacional.

Las plaquetas de recién nacidos sanos de término son menos reactivas que las plaquetas de adultos, así responden menos al agonista plaquetario, presentan menos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en su superficie, una reducción de la movilización del calcio y de la vía de señalización del receptor de tromboxano. Sin embargo, el tiempo de sangrado y los tiempos de cierre en el Analizador de Funciones de Plaquetas-100 (PFA-100; Siemens, Erlangen, Alemania) son más cortos probablemente debido a un mayor hematocrito, mayor volumen corpuscular medio, mayores concentraciones de

factor de von Willebrand (vWF). Esto indica que la hiporreactividad plaquetaria en recién nacidos sanos a término es una parte de un sistema hemostático neonatal delicadamente equilibrado, en lugar de una deficiencia de desarrollo. En recién nacidos prematuros, La hiporeactividad de las plaquetas es aún más pronunciada debido a una menor adhesión plaquetaria (aunque mayor que en adultos sanos. Los tiempos de sangrado y tiempo de cierre se correlacionan inversamente con la edad gestacional. Sin embargo, a pesar de la pronunciada hiporeactividad plaquetaria, se piensa que los recién nacidos prematuros también tienen hemostasia primaria adecuada. Actualmente, un estudio observacional prospectivo, el 'Evaluación del Riesgo Hemorrágico Neonatal en la Trombocitopenia', está reclutando niños VLBW para evaluar si el PFA-100 es un mejor predictor de sangrado clínico que recuento de plaquetas sólo.

## **2.2. Fisiopatología y clasificación de la trombopenia neonatal**

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia neonatal incluyen:

- Disminución de la producción de plaquetas
- Aumento del consumo intravascular de plaquetas
- Pérdida extravascular de plaquetas debido a sangrado, fragmentación de plaquetas (por ejemplo, oxigenación de membrana extracorporal, cirugía con bypass cardiopulmonar o transfusión de intercambio)

A menudo, la asignación exacta a uno de estos mecanismos no es posible. La trombocitopenia, causada principalmente por el aumento del consumo, puede ser exacerbada por la disminución o insuficientemente baja producción de plaquetas. Esto, en particular, afecta a los recién nacidos prematuros enfermos, cuya megacariopoyesis se puede agotar después de una estimulación prolongada o con una síntesis de tromboxetina inadecuada debido a alteración de la función hepática [3].

Existen diferentes maneras de clasificar la trombocitopenia neonatal. Una de las más importantes es la que divide las diferentes causas según su patogenia. Así, tendríamos la trombocitopenia secundaria a una disminución en la producción de plaquetas (el mecanismo más importante durante el período neonatal que en un 75%

de los casos tiene lugar en las primeras 72h de vida, por ejemplo en CIR), la secundaria a un aumento del consumo (por ejemplo, en la enterocolitis necrosante [ECN]), por hiperesplenismo o la causada por mecanismos combinados (por ejemplo, en un prematuro con sepsis) [4]

Pero quizá la forma más práctica de clasificar la trombocitopenia es según el momento cronológico en que se presenta (tabla 1). Por lo tanto, podemos dividir la trombocitopenia en fetal, precoz (en las primeras 72 h de vida) y tardía (pasadas las primeras 72 h) (ver figura 1).

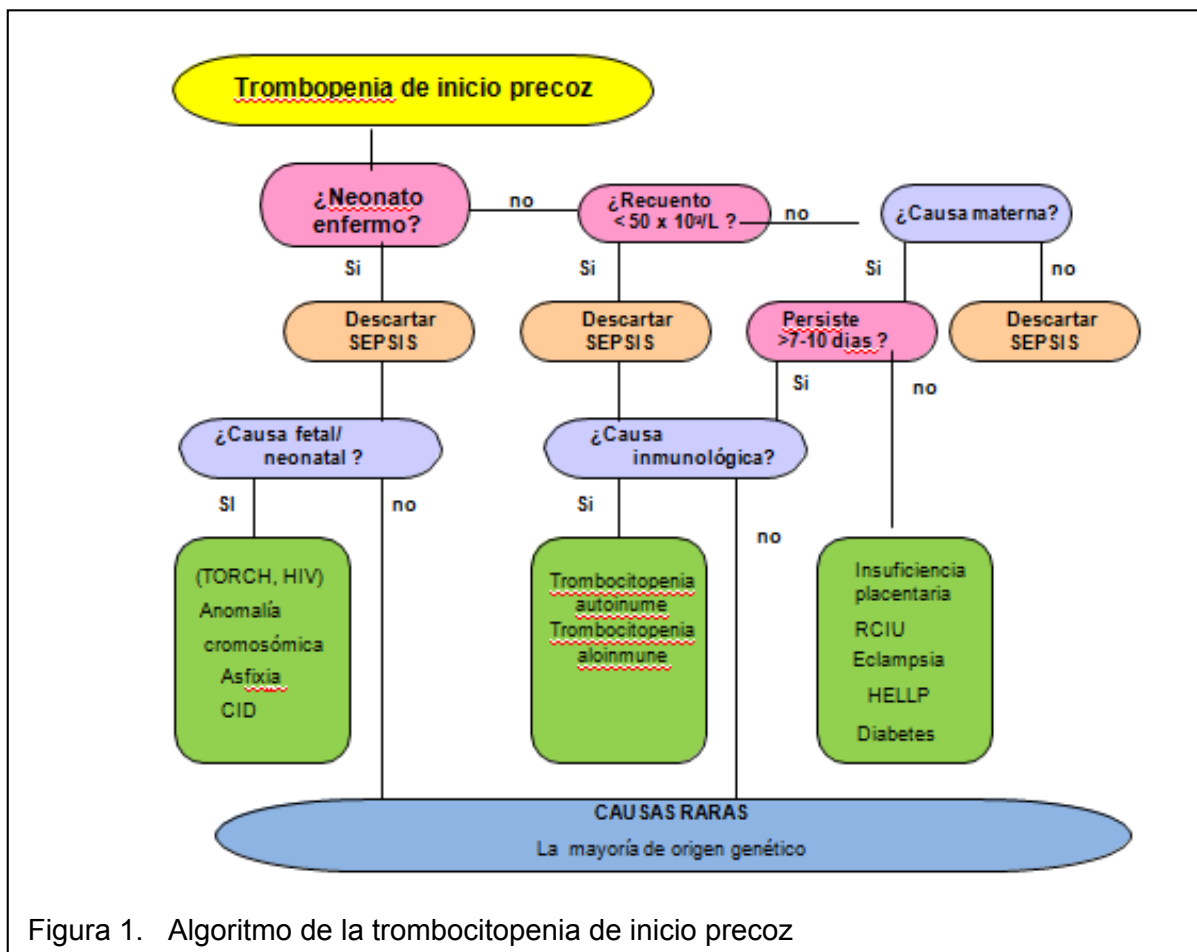


Figura 1. Algoritmo de la trombocitopenia de inicio precoz

Las enfermedades neonatales asociadas con infecciones intrauterinas o trastornos maternos específicos son causa frecuente trombocitopenia de inicio precoz. Los mecanismos subyacentes incluyen hipertensión materna o preeclampsia asociada a insuficiencia placentaria aguda o crónica, y suelen presentar además neutropenia asociada [5]. La trombocitopenia de inicio temprano se produce porque en este momento existe una eritropoyesis de estrés [6] que conduce a una disminución consecutiva de megacario- y/o granulopoyesis. Un mecanismo fisiopatológico similar

puede ocurrir en recién nacidos de madres diabéticas [7]. Sin embargo la megacaryopoyesis se recupera cuando la oxigenación tisular se normaliza después del nacimiento. Así, la trombocitopenia de inicio precoz causada por factores maternos o placentarios es generalmente leve y autolimitada

Las causas más importantes de trombocitopenia grave ( $<50.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) son infecciones (en recién nacidos enfermos) y aloinmunes (en recién nacidos con apariencia sana). Las infecciones fetales por patógenos virales, bacterianos o parasitarios pueden causar trombocitopenia, especialmente toxoplasma gondii, rubéola, herpes Simplex (HSV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV) [8]. Al menos un tercio de los neonatos infectados por CMV y el 20% de los niños con toxoplasmosis muestran Trombocitopenia [9]

La trombocitopenia de inicio tardío se define por el inicio después de 72 semanas del nacimiento y puede indicar enfermedad grave, especialmente si los recuentos de plaquetas caen rápidamente. La sepsis bacteriana o fúngica y la necrosis enterocolitis (NEC) son las causas más frecuentes [10].

La trombocitopenia asociada con la infección a menudo antecede inmediatamente a la presentación clínica de la sepsis hasta 24 horas antes. La disminución rápida de los recuentos de plaquetas es típicamente debido al consumo de plaquetas. Este tipo de trombocitopenia suele ser grave y puede llevar a una hemorragia mayor [4].

Debido a la severidad de la trombocitopenia de inicio tardío y la lenta recuperación del recuento de plaquetas, las transfusiones se administran con mayor frecuencia. Infecciones virales (CMV, VIH, HSV), la trombocitopenia inducida por fármacos (anti-viral Medicamentos, heparina) y trombosis de catéteres deben de ser excluidos.

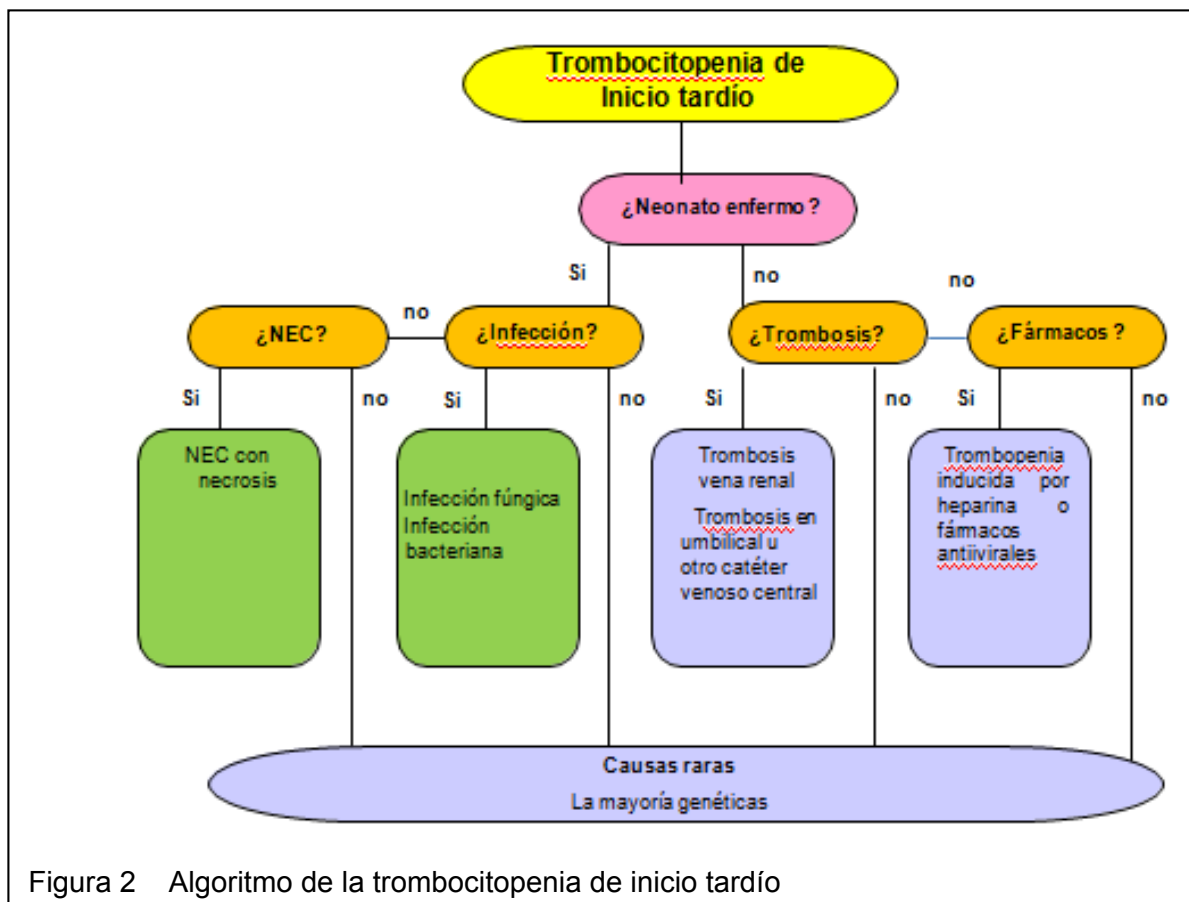


Figura 2 Algoritmo de la trombocitopenia de inicio tardío

La trombopenia persistente (> 14 días) es propia de prematuros y neonatos crónicamente enfermos y se asocia con un aumento riesgo de mortalidad. El consumo crónico de plaquetas, la insuficiente producción de trombopoyetina por disfunción hepática o los trastornos congénitos en la producción de plaquetas deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

El análisis del recuento plaquetario en una serie de casos pequeña de neonatos con bajo peso al nacer demostraron que la vida de las plaquetas se acorta de 10 a 2,5 días en los niños trombocitopénicos. La disfunción hepática crónica, especialmente después de una nutrición parenteral prolongada o cirugía para NEC, agrava la trombocitopenia. Si la trombocitopenia persiste en un neonato sano los trastornos hereditarios deben de ser excluidos.

### 2.3. Manifestaciones clínicas

La trombocitopenia puede presentarse de una de las siguientes maneras:

- Asintomática: los neonatos se diagnostican de forma causal por un bajo recuento de plaquetas cuando se obtiene un recuento sanguíneo completo por otro motivo.
- Asintomática en recién nacidos en riesgo: los factores de riesgo incluyen una historia materna de trombocitopenia debido a una enfermedad autoinmune (por ejemplo, la púrpura trombocitopénica inmune [ITP] o lupus eritematoso sistémico [LES]), hermano afectado (por ejemplo, trombocitopenia aloinmune neonatal [NAIT]), o presencia de trastornos específicos asociados con trombocitopenia que pueden ser identificados por hallazgos físicos característicos. Estos incluyen el síndrome de agenesia de radio-trombocitopenia, infecciones congénitas tales como citomegalovirus (CMV) y la rubéola, y trastornos cromosómicos (por ejemplo, las trisomías 21, 18, 13).
- Sintomática: Los pacientes sintomáticos se presentan con sangrado. El sangrado menor se puede definir como una tinción de sangre Secreciones orales, nasogástricas o endotraqueales, así como hematuria, petequias o sangrado a través de los sitios de punción. El sangrado mayor incluye hemorragia pulmonar o intracerebral. Los estudios sugieren que la localización más frecuente de sangrado mayor es la hemorragia intracraneal, particularmente intraventricular y se observa en el 5% de los recién nacidos con trombocitopenia mientras que el sangrado gastrointestinal ocurre en el 1-5%, el pulmonar en el 0,6-5% y la hematuria en el 1-2% de los casos.

## **2.4. Tratamiento de la trombopenia**

### **2.4.1. Transfusión de plaquetas. Prácticas transfusionales en neonatología.**

En la mayoría de los casos, la trombocitopenia se resuelve dentro de una semana sin intervención y sin secuelas mayores posteriores.

La trombocitopenia grave o con signos de sangrado activo es indicación para la transfusión de plaquetas. Sin embargo, la evidencia sobre los recuentos plaquetares para transfundir sin hemorragia activa es escasa y las directrices se basan principalmente en la experiencia clínica y opiniones de expertos. Los pocos estudios disponibles, que son limitados y principalmente observacionales, no han demostrado el beneficio clínico de las transfusiones de plaquetas.

Es frecuente transfundir a los recién nacidos con trombopenia, sin signos clínicos de sangrado, para prevenir el sangrado, sobretodo el intracraneal, hay una amplia variación en el umbral de plaquetas utilizado para la transfusión neonatal.

La ausencia de guías universalmente aceptadas sobre el manejo de estos hemoderivados en neonatos, hace que las indicaciones y recomendaciones acerca de estas prácticas se basen fundamentalmente en opiniones de expertos. Esto se traduce en una importante variabilidad en estas prácticas transfusionales a nivel mundial[11]. En general se puede describir dos corrientes en la práctica de transfusiones, una más restrictiva que aboga por transfundir con recuentos plaquetarios más altos y otra más laxa que apuesta por transfundir con recuentos plaquetares más bajos

Un argumento a favor de esta corriente de transfusión más restrictiva es la hiporreactividad que han demostrado las plaquetas de neonatos a muchos activadores *in vitro* (ADP, epinefrina, colágeno, trombina, análogos del tromboxano...) [12] [13] [14]. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los tiempos de coagulación global son menores en el neonato que en el adulto sano[15–17], un hallazgo que puede ser explicado porque el neonato tiene niveles más altos de factor de Von Willebrand, hematocrito y volumen corpuscular [18]. No hay mucha evidencia disponible sobre la función plaquetaria del neonato pretérmino, pero aunque los tiempos de sangrado son más altos, los estudios disponibles sugieren que los prematuros tienen una hemostasia primaria adecuada [19][20]. Además, se ha observado que la hiporreactividad neonatal mejora significativamente hacia los 10 días de vida [21], lo que no apoyaría la práctica restrictiva de transfusiones plaquetares después de este periodo [11].



Varias encuestas realizadas recientemente han objetivado que los neonatólogos estadounidenses transfunden plaquetas a partir de un nivel de plaquetas significativamente más alto que los neonatólogos de Europa o Canadá [22] [23]. No hemos encontrado ningún estudio publicado sobre cómo se está realizando la transfusión de plaquetas en las unidades de neonatología de nuestro país.

Un resumen de las guías publicadas, en cuanto a límites para transfundir es el que sigue (ver también figura 3):

- En neonato a término estable, se realizará una transfusión de plaquetas si el recuento de plaquetas es  $< 20.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>
- En los recién nacidos prematuros en la primera semana de vida, o en los niños inestables o con sangrado menor se considerará transfundir si el recuento de plaquetas es  $< 50.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>. Otros centros utilizan un umbral más conservador de  $< 30.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> para las transfusiones en este entorno.
- La transfusión de plaquetas se administra a cualquier recién nacido con sangrado activo y un recuento de plaquetas inferior a  $100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>.
- La transfusión de plaquetas se administra antes de la cirugía mayor o en un paciente en ECMO si el recuento de plaquetas es  $< 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Como el riesgo de hemorragia intracraneal es mayor en el período perinatal inmediato, se mantiene el recuento de plaquetas  $> 50.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> para transfundir durante al menos las primeras 72 a 96 horas después del nacimiento. Después de 96 horas de edad, la decisión de transfundir plaquetas depende de las circunstancias clínicas de cada paciente.

En la figura debajo, se resumen los límites publicados, agrupados en las dos tendencias que se distinguen en la práctica clínica, aquella que aboga transfundir con recuentos plaquetarios más altos (poco restrictiva) y aquella que defiende transfundir con recuentos plaquetarios más bajos (más restrictiva),

Directrices publicadas	Sin hemorragia		Termino	Hemorragia	Antes del procedimiento invasivo	ECMO
	Prematuro					
	Estable	Inestable				
Muy restrictivas	<20	<30	<20	<50	<50	<100
Poco restrictivas	<50	<100	<30	<100	<100	

Figura 3 Límites de recuentos plaquetarios para transfundir publicados. Se dividen las prácticas transfusionales en poco restrictivas y muy restrictivas. Recuento plaquetario  $\times 10^9 / L$ . ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea). De Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, et al. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child*. 1991;145:787-796; Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2004;124:433-453

Otros factores que pueden modificar estas directrices son la existencia de otros factores trombopenizantes como fármacos que causan disfunción plaquetaria (por ejemplo, Indometacina, óxido nítrico inhalado) o que están siendo tratados con anticoagulantes. Los recién nacidos con afecciones tales como la coagulación intravascular diseminada (DIC), en la que las plaquetas se consumen rápidamente, también deben ser transfundidos a niveles más altos en previsión de la rápida caída de los niveles de plaquetas. En los recién nacidos que son tratados por oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO), la mayoría de los centros mantienen recuentos de plaquetas a un nivel  $> 100.000$  plaquetas/ $mm^3$ .

Ante esta variabilidad, parece claro que se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales para identificar los umbrales seguros de transfusión de plaquetas en los recién nacidos de diferentes edades gestacionales y postnatales. Uno de estos ensayos está en marcha comparando la seguridad y eficacia del uso de  $50.000$  plaquetas/ $mm^3$  frente a  $25.000$  plaquetas/ $mm^3$  como umbral de transfusión de plaquetas neonatales (Planeta-2 Trial) [24].

Con independencia de los resultados que arroje dicho ensayo, creemos necesario realizar un trabajo que estudie las transfusiones de plaquetas en las unidades de neonatología en nuestro medio para compararlas con las que ya han sido publicadas en estudios internacionales recientes y así poder encontrar puntos de mejora que incorporar a nuestra actividad diaria. También creemos necesario investigar los posibles factores de riesgo presentes en los neonatos con trombopenia y sangrado

con el objetivo de elaborar estrategias de transfusión individualizadas destinadas a un uso más eficaz de estos recursos.

Por ello proponemos realizar un estudio retrospectivo, en el que analizaremos las transfusiones de plaquetas de los pacientes en el servicio de neonatología del Hospital G.U. Gregorio Marañón, lo que puede ser representativo de la práctica a nivel nacional, pues se trata de una unidad de referencia en la que se realiza muy frecuentemente esta práctica, dado el gran volumen de pacientes que acoge y la complejidad de los mismos

#### **2.4.2. Preparación y administración de la transfusión**

Las plaquetas se obtienen a partir de una nueva unidad de sangre completa o por aféresis, y se preparan en una suspensión estándar. Para los prematuros, la preparación debe irradiarse antes de su uso. Las plaquetas también necesitan ser irradiadas en neonatos con mayor peso corporal si las plaquetas son donadas por un pariente, o si el paciente tiene una inmunodeficiencia conocida, para evitar la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. Además, los leucocitos se eliminan durante el proceso de aferesis, proporcionando de este modo un producto seguro sin citomegalovirus (CMV). Las unidades de plaquetas derivadas de sangre entera deben recibir leucoreducción y / o ser de un donador seronegativo de CMV. Estas intervenciones reducen significativamente el riesgo de CMV transmitido por transfusiones (TT-CMV). En un estudio, el uso de unidades leucoreducidas CMV-seronegativas impidió completamente el riesgo de TT-CMV en una cohorte de neonatos prematuros

En general, la administración de 10 a 15 ml / kg de suspensión de plaquetas aumentará el recuento de plaquetas de 50.000 a 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>

La reducción del volumen no debe hacerse a menos que sea necesaria una restricción de volumen estricta o una reacción alérgica severa recurrente. La reducción del volumen puede causar la activación plaquetaria debido a la centrifugación, lo que resulta en una menor recuperación de plaquetas. La reducción de volumen puede ser necesaria cuando la restricción de líquidos es crítica, como en pacientes con insuficiencia cardíaca, oliguria o anuria por lesión renal, o edema generalizado (por ejemplo, derrame pleural y ascitis). Un estudio retrospectivo holandés informó que las transfusiones de plaquetas reducidas en volumen parecen tener una eficacia similar a las preparaciones no reducidas .

En la mayoría de los casos se pueden utilizar las plaquetas de un donante al azar pero en los lactantes con trombocitopenia aloimmune neonatal (NAIT), es preferible un donante compatible con antígenos. Si se prevé el NAIT, las plaquetas de la madre pueden ser recogidas antes del parto y utilizadas para la transfusión. Sin embargo, las plaquetas maternas necesitan ser concentradas, con el fin de reducir la cantidad de suero que contiene anticuerpos administrados al recién nacido. De lo contrario, las plaquetas de donante que se escriben y se adaptan para el paciente se puede utilizar.

No existen pautas establecidas para la administración de plaquetas en neonatos. En nuestra práctica, basada en la experiencia clínica, transfundimos rutinariamente plaquetas a través de un catéter intravenoso periférico. La infusión se administra tan rápidamente como el bebé va a tolerar el volumen de infusión, que suele ser más de 30 minutos y no más de dos horas. Las plaquetas no deben administrarse a través de una línea arterial o en el hígado (es decir, línea venosa umbilical de baja altura) debido a un alto riesgo de trombosis.

#### **2.4.3. Riesgos derivados de la transfusión de plaquetas**

Las transfusiones de plaquetas pueden salvar vidas, pero su administración también conlleva riesgos. Estos incluyen errores humanos, como transfundir al paciente equivocado o la cantidad inadecuada, la transfusión de productos no irradiados y la transmisión de infecciones. Las más frecuentes son las infecciones bacterianas por contaminación bacteriana de las bolsas de hemoderivados; de hecho, las infecciones bacterianas se asocian con transfusiones de plaquetas más que cualquier otro producto sanguíneo, debido a la necesidad de mantener las transfusiones de plaquetas a temperatura ambiente. Pero también es posible la transmisión de otro tipo de infecciones por virus (destacando el CMV) o protozoos (por ejemplo el chagas), bacterias o priones.

En general, las complicaciones como la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI) son raras, pero es probable que la incidencia sea subestimada, especialmente en neonatos soportados con VM. La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) también puede complicar las transfusiones en neonatos con función cardíaca comprometida. Además, un peligro emergente es la respuesta inflamatoria en el receptor desencadenadas por factores que son secretados por las plaquetas durante el proceso de preparación

Varios estudios publicados señalan una correlación positiva entre número de transfusiones plaquetares y mortalidad, Esta asociación es multifactorial y complejo pero debe de ser tomada en cuenta a la hora de realizar balance riesgo beneficio de cada transfusión de plaquetas.

#### **2.4.4. Alternativas a la transfusión de plaquetas**

No hay sustitutos para la transfusión de plaquetas para aumentar rápidamente el recuento de plaquetas en un paciente con sangrado. La reversión de la trombocitopenia debido a la destrucción de las plaquetas autoinmunes, el consumo de plaquetas o la supresión de la médula ósea puede tardar días o semanas, dependiendo de la causa subyacente.

Los pacientes con sangrado continuo que no responde a la transfusión de plaquetas y otras intervenciones también pueden recibir agentes procoagulantes como los concentrados de complejo de protrombina o el factor VIIa recombinante [37].

En algunos lugares, los inhibidores fibrinolíticos como el ácido tranexámico han sido eficaces.

La estimulación de megacariocitos de médula ósea con agonistas de receptores de trombopoyetina puede durar hasta siete días (es decir, el tiempo que tarda en formarse nuevas plaquetas por lo que su uso podría estar indicado de forma seleccionada para para prevenir el sangrado.

Los métodos de investigación para el uso de sustitutos de plaquetas (por ejemplo, materiales sintéticos o acelulares biológicos que podrían reemplazar la función hemostática primaria de las plaquetas) no han llegado a los ensayos clínicos en la actualidad.

#### **2.4.5. Tratamiento de la trombopenia en situaciones concretas:**

- Trombopenia aloinmune: Si al nacer el neonato presenta hemorragia activa, un recuento plaquetario menor de 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> en la primera semana o una HIC con menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, se debe transfundir. En casos graves se puede asociar IgIV, pero nunca en monoterapia ya que empieza a actuar a las 24-48 h desde su administración. Es fundamental la realización de

ecografías transfontanelares seriadas para descartar HIC los primeros días del cuadro. Para la transfusión se puede utilizar:

- Plaquetas de donante HPA 1 y HPA 5 negativas irradiadas que producen un mayor y más prolongado aumento en el recuento plaquetario.
- Plaquetas maternas lavadas (para eliminar los anticuerpos antiplaquetarios) e irradiadas (para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped), que no es una práctica habitual en nuestro medio.
- Plaquetas con tipificación HLA compatible.
- Plaquetas de donante "al azar": actualmente, se consideran de primer a elección asociadas a IgIV, puesto que son más accesibles y se ha demostrado aumento en el recuento plaquetario. Parece que su efectividad se debe a que al administrar una gran cantidad de plaquetas antígeno-positivas se saturan los aloanticuerpos circulantes

En todos los casos, la monitorización debe ser frecuente hasta que las plaquetas se hallan en una "zona segura" para determinar la necesidad de añadir otros tratamientos o la necesidad de más transfusiones. En ausencia de sangrado el recuento plaquetario vuelve a la normalidad en 8-10 días

- Trombopenia neonatal autoinmune sólo se recomienda tratamiento en aquel neonato con trombocitopenia grave (plaquetas < 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) con IgIV (una dosis total de 2 mg/kg durante 2-5 días),

#### **2.4.6. Trombopenia y riesgo de sangrado**

La trombopenia constituye un factor de riesgo para el sangrado. Diversos estudios han relacionado la trombopenia con un aumento del riesgo de aparición de hemorragia intraventricular (IVH) en el neonato pretérmino. Sin embargo, no está bien definida esta relación y se cree que interfieren otros factores como la fragilidad capilar y la inestabilidad hemodinámica que presentan estos pacientes [11].

Aunque la transfusión de plaquetas en niños con trombopenia y sangrado activo es una terapia universalmente aceptada para disminuir la morbimortalidad en estos pacientes, no están claros sus beneficios en la prevención del sangrado. De hecho, no existe consenso sobre el recuento de plaquetas por debajo del cual se debe transfundir (en ausencia de hemorragia activa).[25]

El único ensayo clínico aleatorizado controlado sobre la relación entre la transfusión de plaquetas y el riesgo de sangrado en el neonato se hizo hace más de 20 años.[26] En este ensayo se comparaban los efectos de la transfusión profiláctica de plaquetas en 152 prematuros de muy bajo peso (<1,5 Kg al nacimiento) con recuentos entre 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. En este estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IVH entre pacientes con recuentos > 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, frente a aquellos en los que se permitió un límite más laxo de plaquetas para transfundir (recuentos > 60.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 972 pretérminos de muy bajo peso de 0 a 7 días de vida [11]. Los autores destacan que el 46,6% de las transfusiones de plaquetas se realizaron con recuentos superiores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. La trombocitopenia demostró ser un factor de riesgo para hemorragia intraventricular en los primeros 7 días de vida (hazard ratio 2,17; IC 95% 1,53-3,08; p<0,001). Sin embargo, no se encontró correlación entre la gravedad de la trombocitopenia y el riesgo de IVH. Además, los autores concluyen que la transfusión de plaquetas no redujo de manera significativa la incidencia de IVH (hazard ratio 0,92; IC 95% 0,49-1,73; p=0,80) [11].

En un estudio prospectivo reciente que incluía a neonatos con recuento plaquetar menor que 60.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, observaron que la edad gestacional menor a 34 semanas, tener menos de 14 días de vida y la presencia de NEC son factores de riesgo más importantes para el sangrado que la propia plaquetopenia [27].

Con estos antecedentes, podemos afirmar que los beneficios de las transfusiones de plaquetas en términos de supervivencia o de evitar el riesgo de sangrado no están claros en la literatura. [28] Además, la transfusión de plaquetas puede tener efectos adversos graves. Varios estudios han reportado una fuerte correlación entre el número de transfusiones de plaquetas y el aumento de morbilidad neonatal [20, [30]. Uno de estos estudios sugiere que este aumento de morbilidad puede ser en parte atribuido a la transfusión de plaquetas *per se* [31]. No obstante, persisten dudas sobre si esta asociación es debida a que los neonatos más enfermos son los que reciben más transfusiones de plaquetas [11].





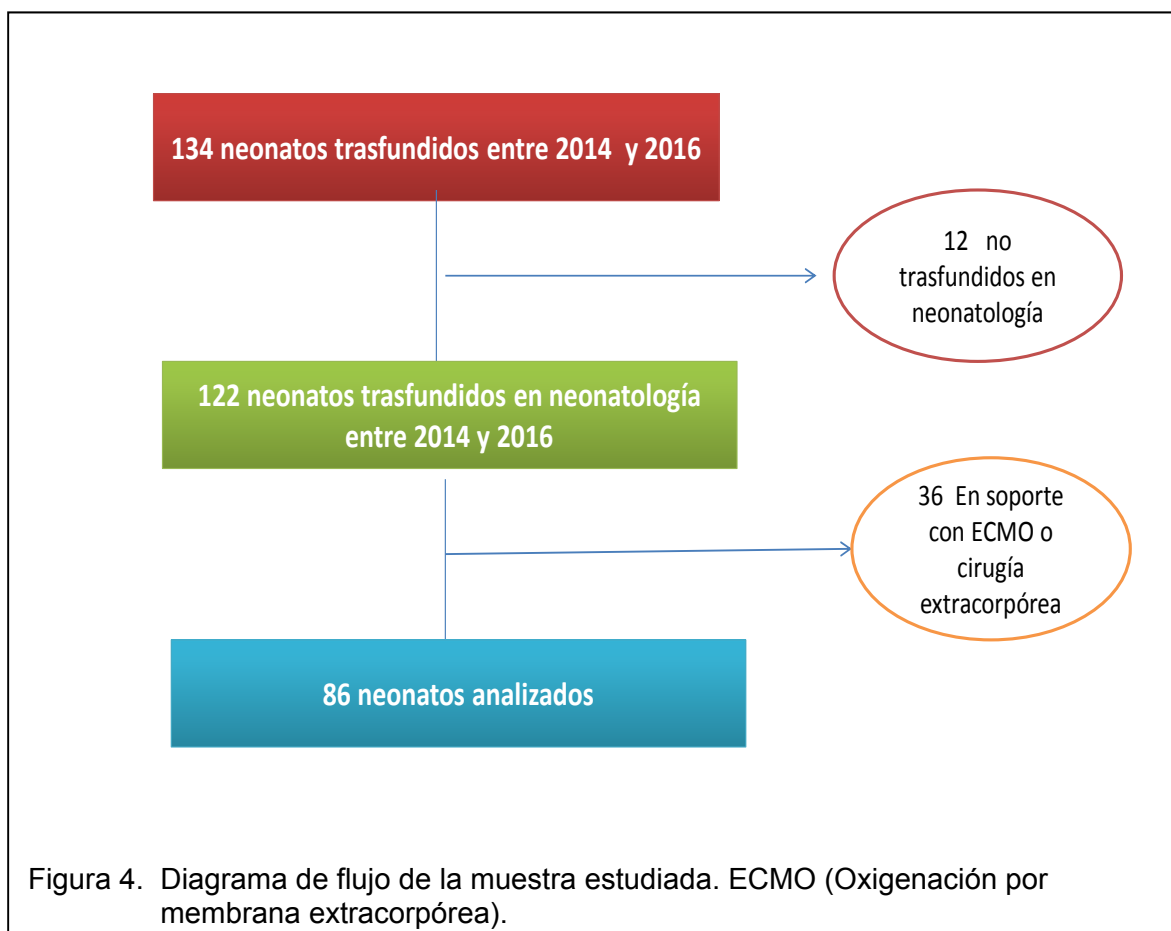
### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo que incluye pacientes neonatos (edad 0-30 días) tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos e intermedios neonatal del Hospital G.U. Gregorio Marañón (HGUGM), entre enero de 2014 a diciembre de 2016, que precisaron una o más transfusiones de plaquetas durante su ingreso.

Criterios de inclusión: Neonatos transfundidos de plaquetas entre enero de 2014 y diciembre de 2016 en la Unidad de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Criterios de exclusión: Se excluyeron de la población a estudio aquellos que recibieron la transfusión de plaquetas exclusivamente por someterse a CEC o tener soporte con ECMO, ya que estos pacientes se transfunden de forma rutinaria y profiláctica por someterse a estos procedimientos y no porque se diagnosticasen de trombopenia.



### 3.2. Variables y recogida de datos

Los pacientes se identificaron a partir de la base de datos del Banco de Sangre del HGUGM. La recogida de datos se realizará a través del historial médico electrónico de los pacientes.

En cada paciente analizado se recogerán diversas variables relativas a:

1. Datos epidemiológicos:
  - a. Sexo
  - b. Edad del paciente en la primera transfusión expresado en días de vida tras el nacimiento.
  - c. Edad gestacional (semanas) y peso del paciente (gramos).
  - d. Situación al alta de la unidad (vivo/muerto)
  - e. Tiempo de estancia en el servicio de neonatología (Días desde el nacimiento hasta el alta del servicio).
2. Datos relativos al embarazo y patología materna:
  - a. Infección documentada en el embarazo.
  - b. Serologías maternas (si son sugestivas de infección o no).
  - c. Patología maternas factor de riesgo para aparición de trombopenia en el neonato como la diabetes mellitus gestacional (DM ) o las enfermedades autoinmunes. También se analiza el recuento plaquetario en aquellas madres afectadas de trombocitopenia de cualquier origen.
  - d. Otros factores de riesgo como la insuficiencia placentaria o la corioamnionitis también se recogieron.
3. Datos del parto y periodo neonatal:
  - a. Puntuación según la escala APGAR en el primer minuto y a los 5 minutos de vida.
  - b. Tipo de reanimación neonatal recibida: 0, I, II, III, IV o V.
  - c. Datos de asfixia perinatal: En el caso de los pacientes a término se considerarán aquellos que hayan recibido hipotermia pasiva o activa. En caso de los prematuros se tendrá en cuenta la

existencia de eventos centinela, así como el pH de cordón y su estado al nacimiento

- d. Motivo de ingreso en la unidad de neonatología.
4. Datos relacionados con el motivo de la transfusión: Se investigó para cada uno de los pacientes analizados el motivo por el cual recibieron la transfusión de plaquetas, así como si en el mismo momento recibían fármacos trombopenizantes.
  5. Datos relativos a la situación clínica del paciente en el momento en que recibe la primera transfusión de plaquetas, que se tendrán en cuenta como indicadores de la gravedad de la situación clínica de cada paciente en el momento de la transfusión:
    - a. Soporte con drogas ionotrópicas o ventilación mecánica invasiva
    - b. Cirugías en las 24 horas antes o en las 72 horas después de haber recibido la transfusión de plaqueta.
    - c. Existencia de sangrado intraventricular previo al episodio de trombopenia, durante el mismo y después del mismo. También se recoge si el paciente presentó durante el episodio en el que presentó la trombopenia sangrado a otros niveles. Se interpretaron como signos de sangrado activo, el empeoramiento del grado de hemorragia intraventricular o la aparición de hemorragia en cualquier grado con el episodio de trombopenia o la existencia de otro tipo de sangrados durante el mismo.
  6. Datos relativos a la transfusión de plaquetas: Todos los análisis se basan en la primera transfusión de plaquetas que recibe el paciente, si bien sabemos el número total de transfusiones que recibe cada paciente. Aquí se recogen datos como:
    - a. Recuento plaquetas pre y post-transfusión. Se considerará el recuento plaquetario postransfusión si existe un control no más tarde las siguientes 72 horas de la transfusión.
    - b. Días de vida desde el nacimiento cuando se recibe la primera transfusión
    - c. Existencia de reacciones transfusionales documentadas.

7. Relación entre el riesgo de sangrado intraventricular y trombopenia. Aquí se refleja si los pacientes tuvieron sangrado intraventricular después de la transfusión (considerando el periodo que duró el episodio por el que recibió la transfusión y los 7-10 días inmediatamente posteriores) o este empeoró en su grado (clasificación de Papille y colaboradores).

### **3.3. Aspectos éticos:**

La realización del presente proyecto de investigación ha sido aprobada por el comité ético de Investigación Clínica H.G.U. Gregorio Marañón con fecha 2 de febrero de 2017.

Durante la realización del presente trabajo:

1. Se ha mantenido la confidencialidad de los datos del estudio según La Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
2. Se han acatado las normas Dispuestas en la Declaración de Helsinki sobre investigación clínica, así como respetado íntegramente los derechos fundamentales de la persona, de acuerdo con las normas esenciales de la Bioética, normas sanitarias y de Buena Práctica aplicables al estudio.

### **3.4. Análisis de datos**

Todos los datos se recogieron y representaron en una base de datos tipo Excel de manera anonimizada para realizar el estudio descriptivo, y posteriormente se generó una base utilizando la plataforma de software libre "R", versión 3.4.0. Los "paquetes" de software empleados incluyen: "graphics" version 3.4.0, "Devices" version 3.4.0, "methods" version 3.4.0, "psych" version 1.7.5, "rafalib" versión 1.0.0, "stats" version 3.4.0, "survival" version 2.41-3, "car" version 2.1-4, "dplyr" versión 0.7.1, y "ggplot" version 2.2.1.

Se analizó el impacto de las transfusiones sobre la incidencia de hemorragia intraventricular, y también se analiza el impacto del número de transfusiones sobre el tiempo de estancia en UCIN, y sobre la mortalidad.

El tiempo de estancia en UCIN se define como días de ingreso (fecha de ingreso-fecha de alta).

El nivel de significancia se fija en cualquier valor de p inferior a 0,05.

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos mediante media +/- desviación típica, mediana, rango y valores mínimo y máximo.

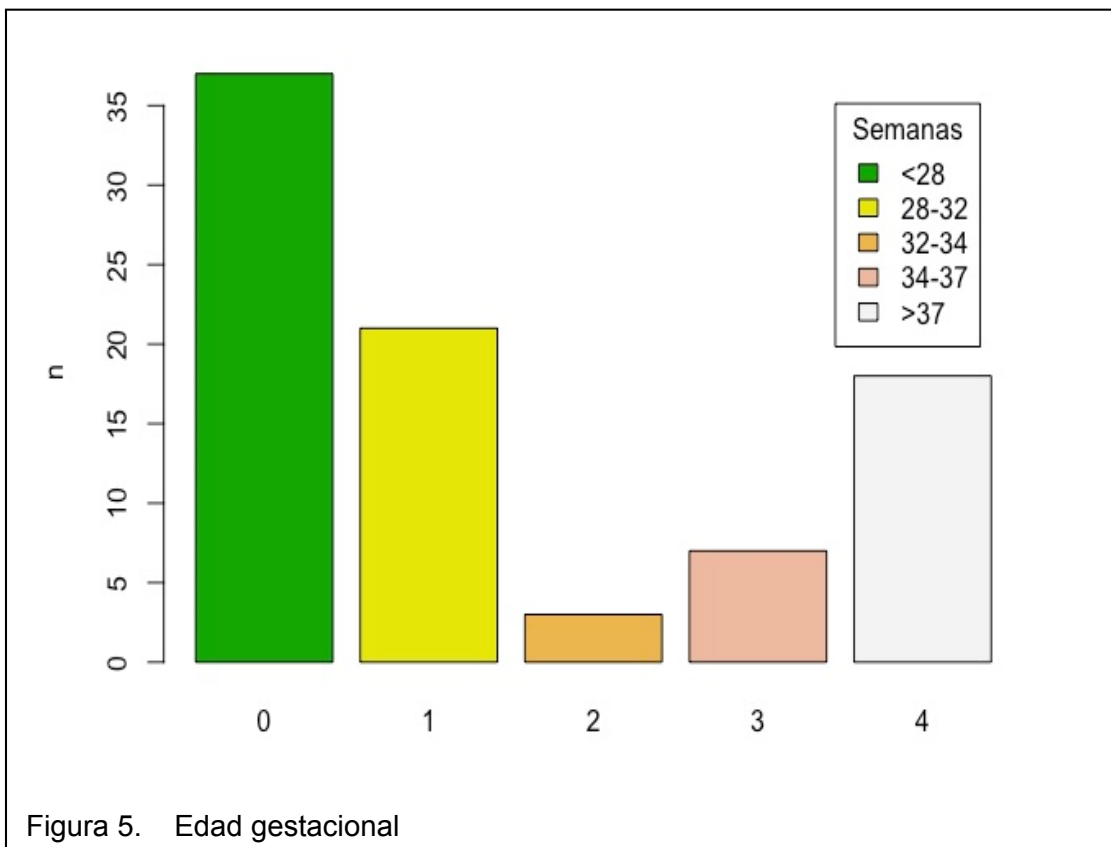


## 4. RESULTADOS

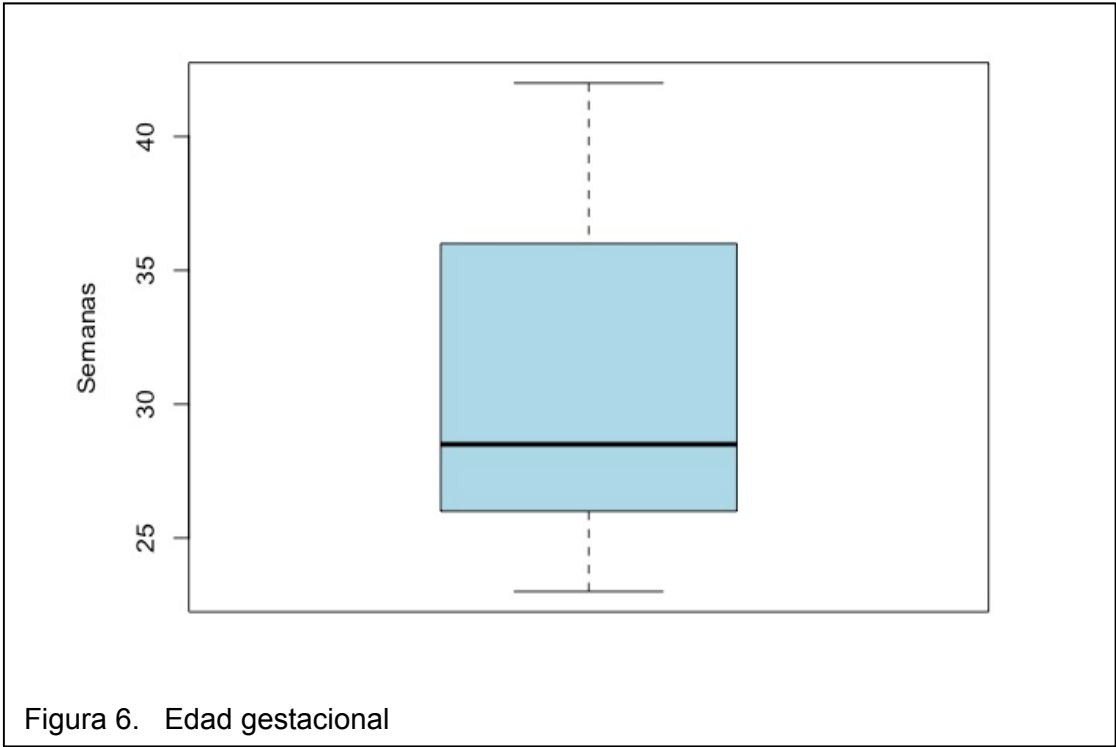
### 4.1. Datos demográficos de la población a estudio

De los 86 pacientes analizados, 49 (el 57%) son varones y 37 (el 43%) mujeres.

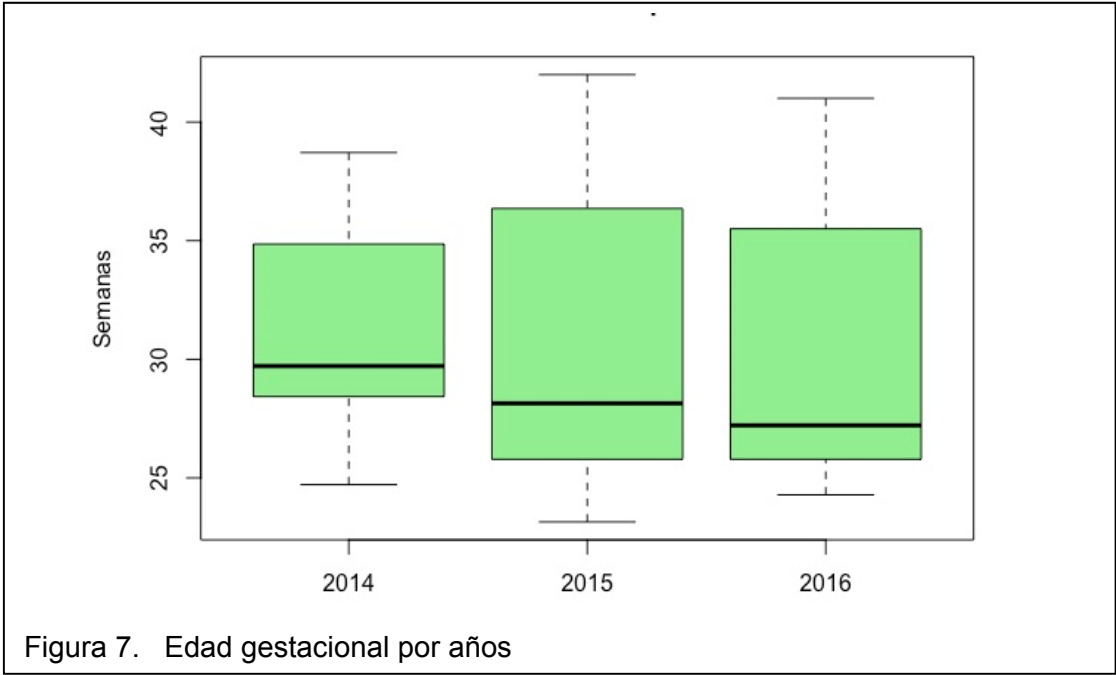
La mayoría de de los pacientes analizados son grandes prematuros < 28 semanas (37 de 86, el 43%). El siguiente grupo más numeroso (32 de 86, el 37,2%) fueron los prematuros de entre 28 a 32 semanas, seguido de los neonatos a término (18 de 86, el 20,9%) siendo el grupo de los prematuros tardío (32 a 37 semanas) el menos numeroso (10 de 86, el 11,6%) (figura 5).



La mediana de edad gestacional son 28,64 semanas con un rango entre 23,14 y 42 semanas, siendo el primer cuartil de 25,89 y el tercer cuartil de 35,75 (ver figura 6).



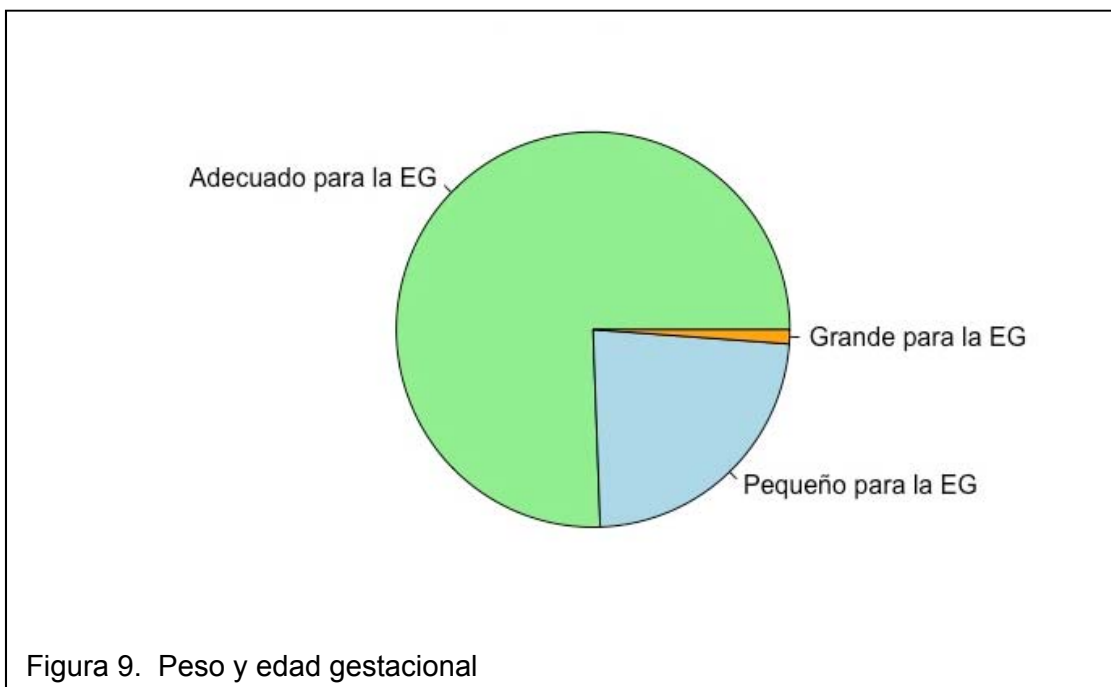
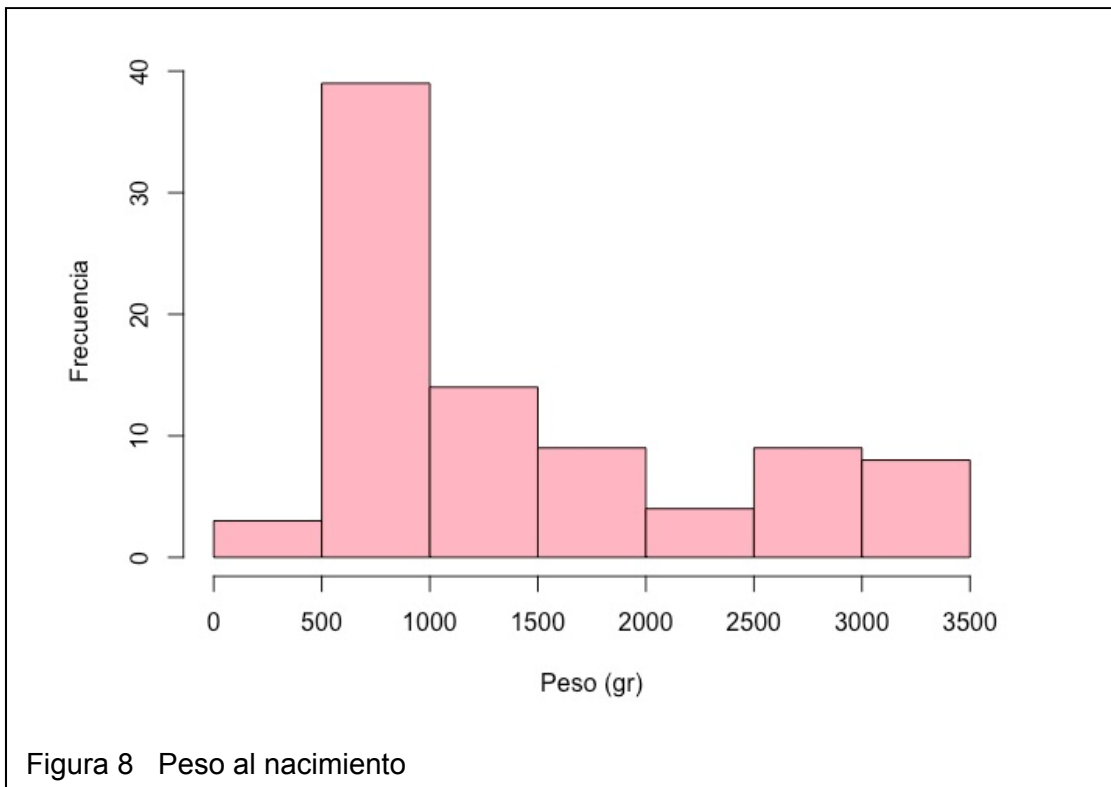
En la figura 7 se puede apreciar una tendencia a que disminuya la EG cada año, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa según el test de Kruskal-Wallis (para 2 grados de libertad, el valor de  $p = 0.5561$ ).



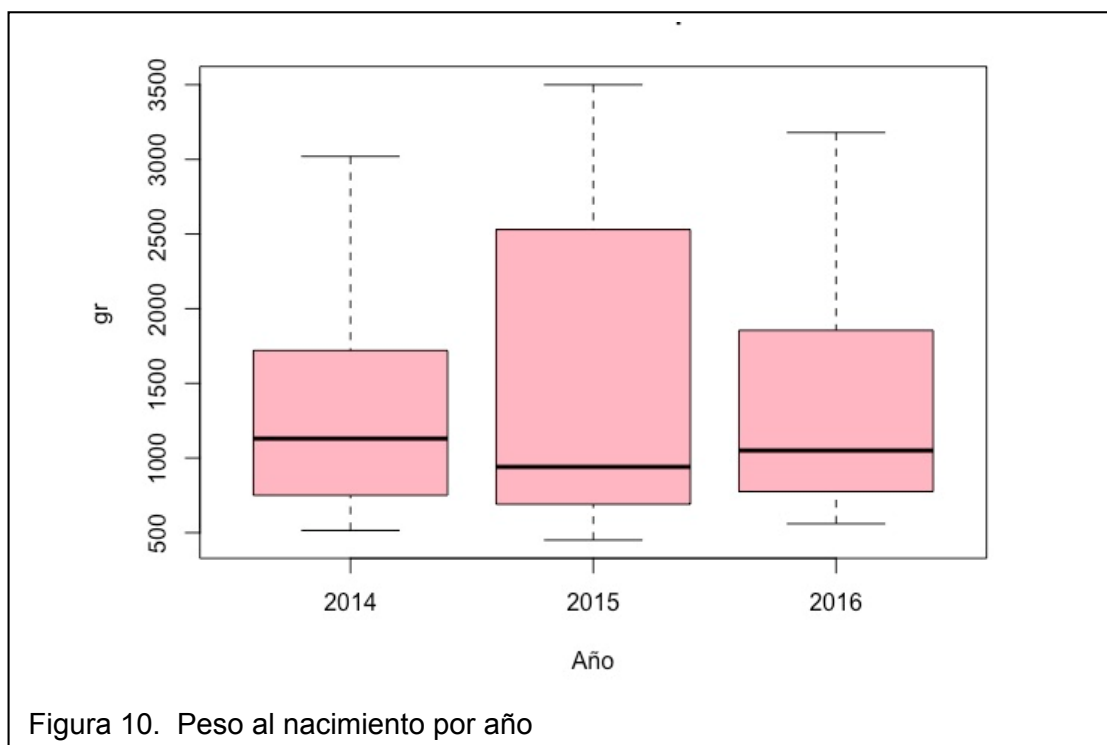


En cuanto al peso de nuestra población: la mediana de peso de nuestra muestra son 1.055 gramos con un rango de entre 450 gramos y 3.500 gramos, siendo la media 1.441 y el primer rango intercuartílico de 740 gramos y el tercero de 1.368 gramos.

Si comparamos peso y edad gestacional, tomando como referencia las gráficas de Fenton, podemos decir que hasta un 23% de los pacientes transfundidos fueron pequeños para la edad gestacional como se puede apreciar en la figuras 8 y 9.

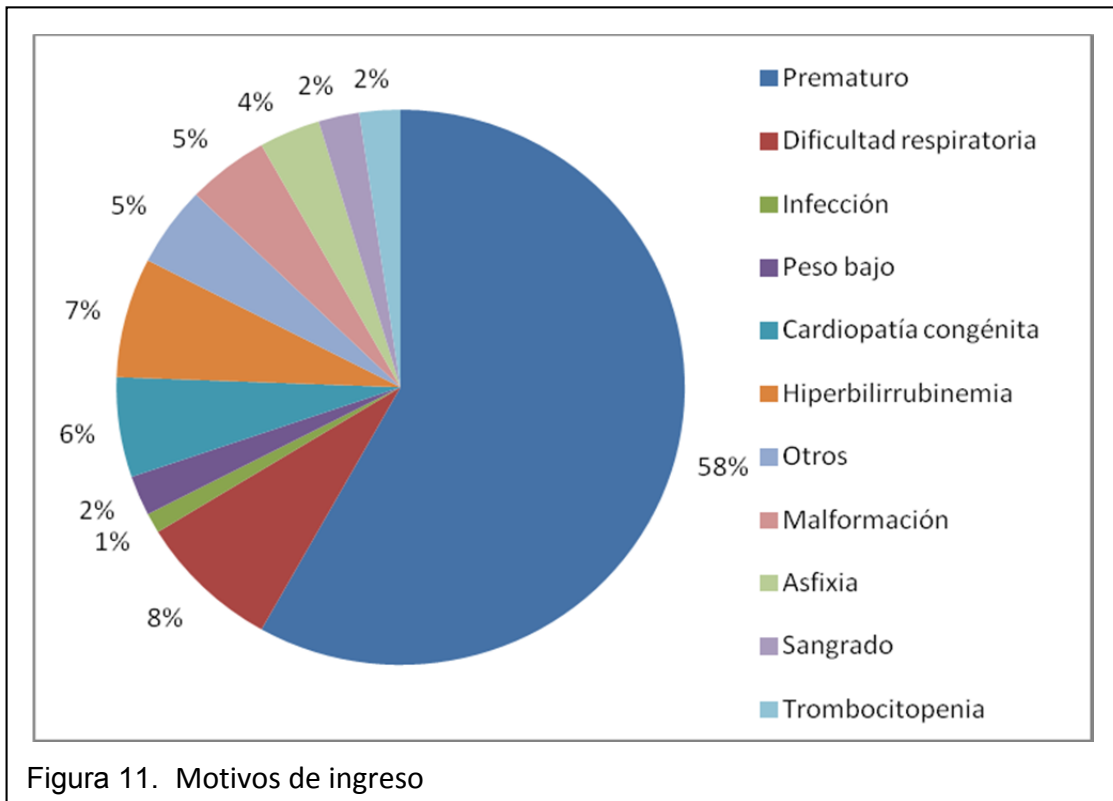


Si tenemos en cuenta la distribución de peso por años, no hay diferencias significativas en los tres años estudiados tal y como se muestra en la figura 10.



#### 4.2. Motivo de ingreso

El motivo de ingreso de 50 de los 86 pacientes (el 58,1%) fue la prematuridad, el segundo motivo de ingreso en frecuencia fue el distrés respiratorio (7 de 86, el 8,1%), el tercero en frecuencia fue las cardiopatías congénitas. Entre el resto de motivos de ingreso destacar la asfixia perinatal en 3 de ellos (3,5%), la NEC y las malformaciones congénitas. La figura 11 muestra los porcentajes de los motivos de ingreso más habituales.



#### 4.3. Datos del embarazo y parto

Sólo 3 de los 86 pacientes transfundidos (el 3,5%) fueron fruto de un embarazo sin controlar.

Diez de las 86 madres (el 11,6%) tenían DM, 24 (el 27,9%) insuficiencia placentaria, 11 (el 12,8%) preeclampsia. Hasta 18 de los pacientes (el 20,9%) fueron diagnosticados intraútero de restricción de crecimiento intrauterino.

Sólo 2 de los pacientes (el 2,3%) tuvieron madres con infección documentada en el embarazo, uno de ellos fue una infección confirmada con serología por CMV y otro fue una infección respiratoria de vías altas

En 57 de las madres el SGB no fue determinado y sólo en 7 de ellas está documentado que fuera positivo.

El 39,5% de los pacientes transfundidos recibieron maduración completa con corticoides previa al parto.

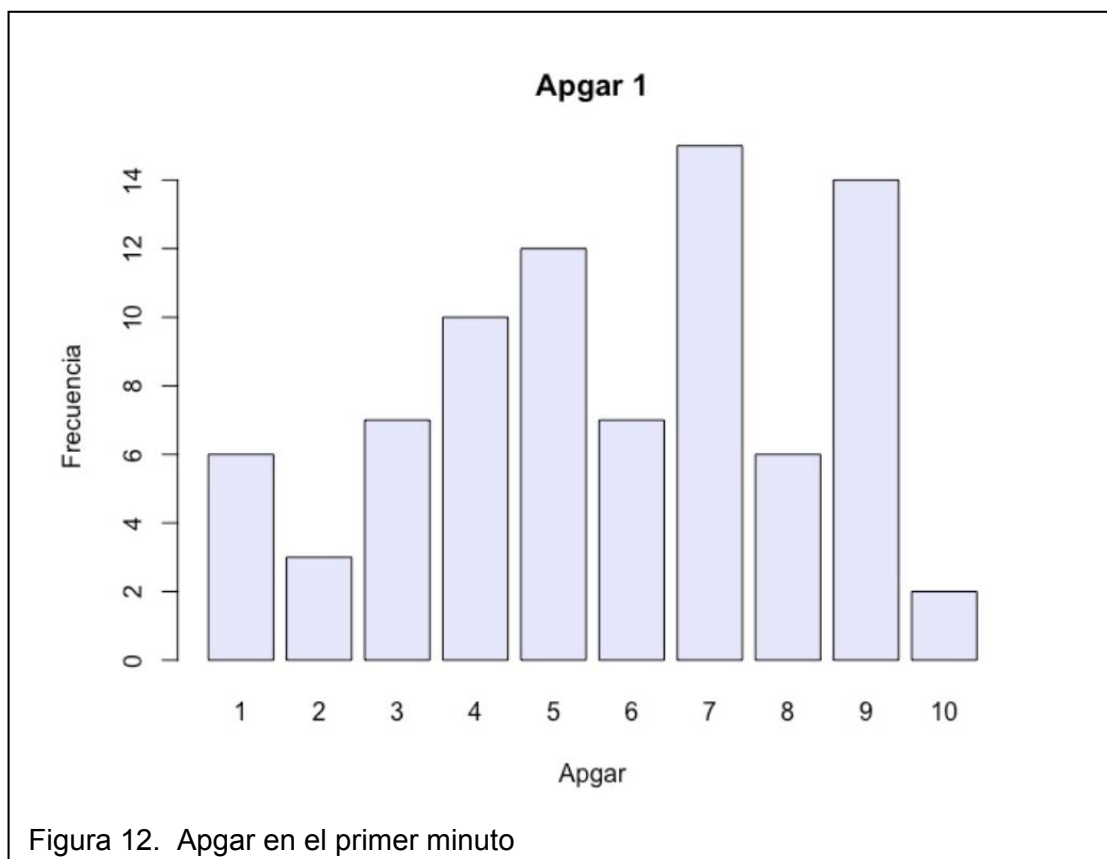
Sólo 5 de los pacientes transfundidos tuvieron madre con trombopenia documentada, que en todos los casos fue mayor a 90.000 plaquetas (entre 94.000 y 124.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

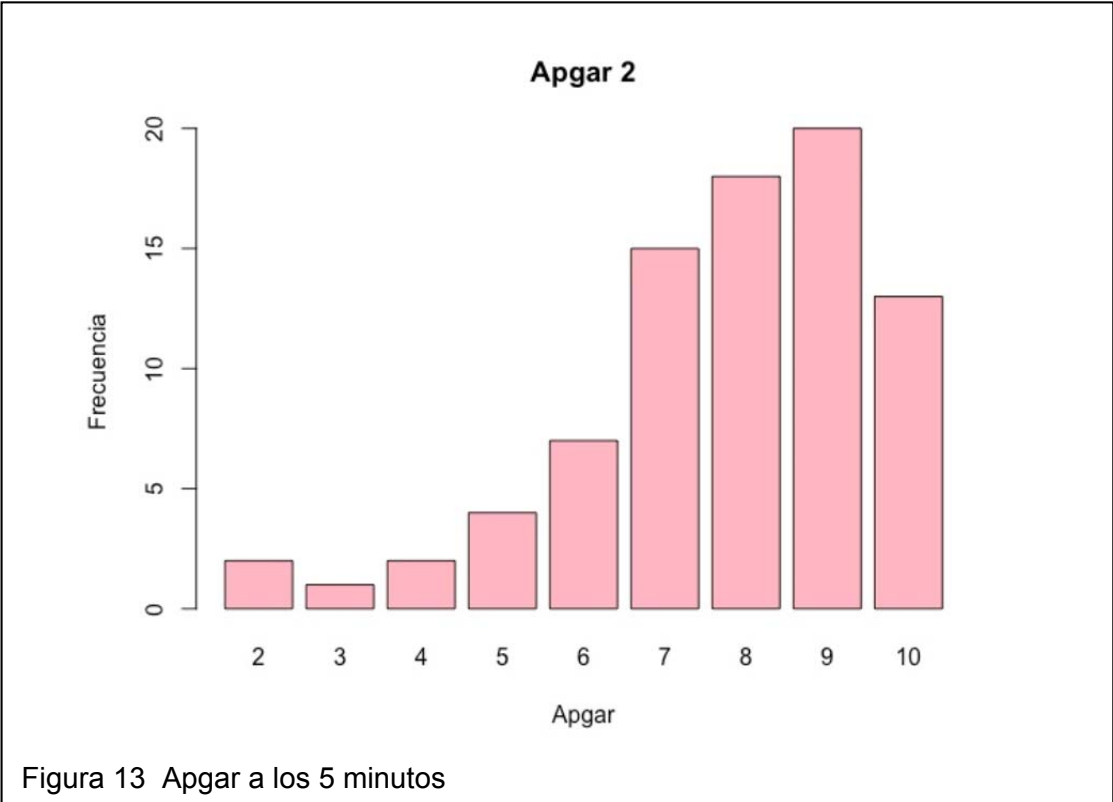
La mayoría de los nacimientos fueron por cesárea o parto eutócico siendo una minoría los partos instrumentados.

Tal y como se muestra gráficamente en las figuras 12 y 13, llama especialmente la atención que la mayoría de pacientes transfundidos tienen valores de APGAR en el primer minuto (figura 12) y a los 5 minutos (figura 13).

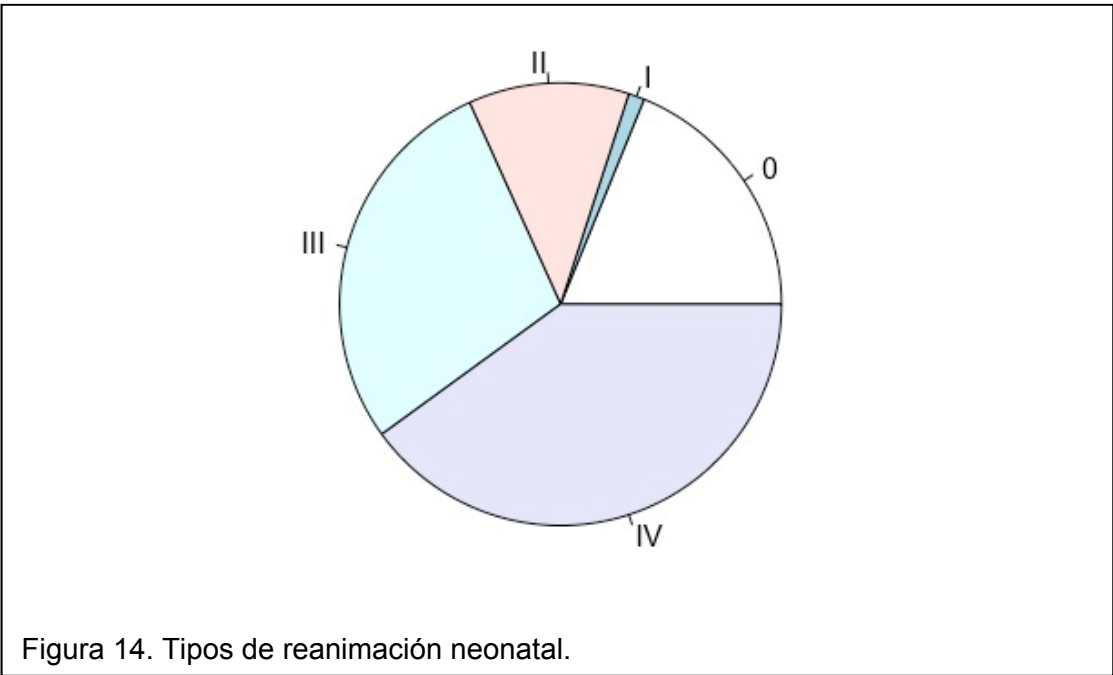
Así 45 de 86 pacientes (el 52,3%) tienen un APGAR en el primer minuto igual o inferior a 6, y 15 de 86 (el 17,4%) a los 5 minutos.

4 de los 86 pacientes (el 4,7%) fueron sometidos a hipotermia activa.





De acuerdo con esto la mayoría de pacientes son sometidos a una reanimación neonatal avanzada, así un 67,4% de los pacientes recibieron REA tipo III o IV.



Casi un 24% de los pacientes de nuestra muestra fallecieron en la unidad de neonatología

Se aprecia un aumento de mortalidad a menor peso y edad gestacional pero la diferencia no es estadísticamente significativa (Test Chi cuadrado,  $gl=2$ ,  $p = 0.5822$ )

#### 4.4. Causa y factores de riesgo de trombopenia

La causa más frecuente relacionada con trombopenia es la infección bacteriana confirmada, que es motivo de transfusión en casi la mitad de los pacientes (38 de 86 pacientes) seguida de la NEC (enterocolitis necrotizante), en 17 de los 53 pacientes. Sólo 2 de los 86 pacientes recibieron una transfusión a causa de una analítica causal, cinco a causa de una infección fúngica y 3 por causa inmune (ver figura 15)

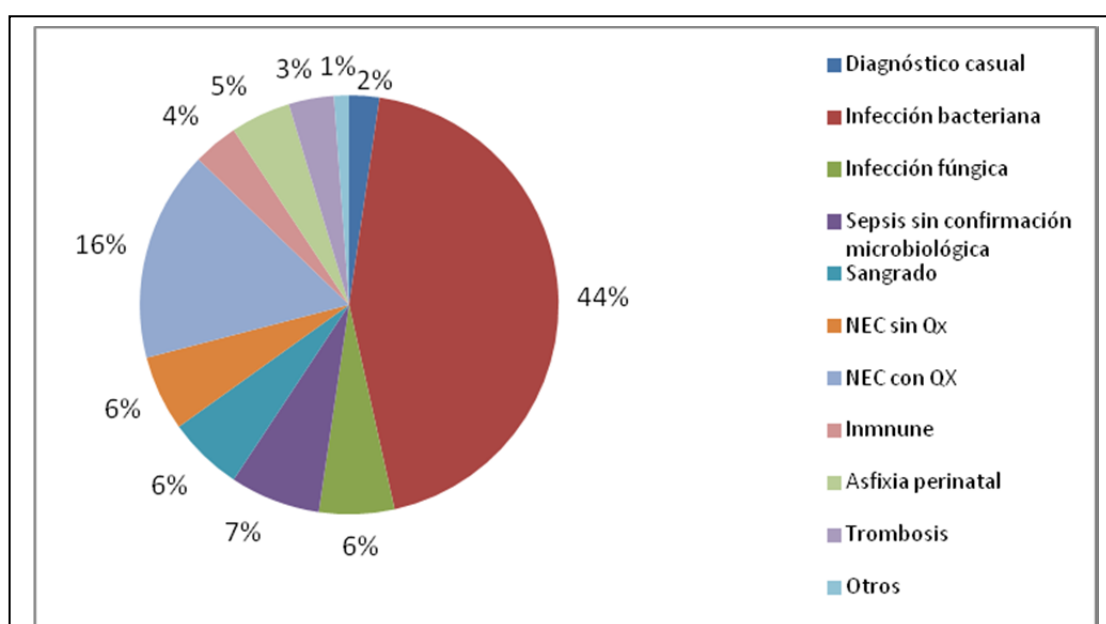
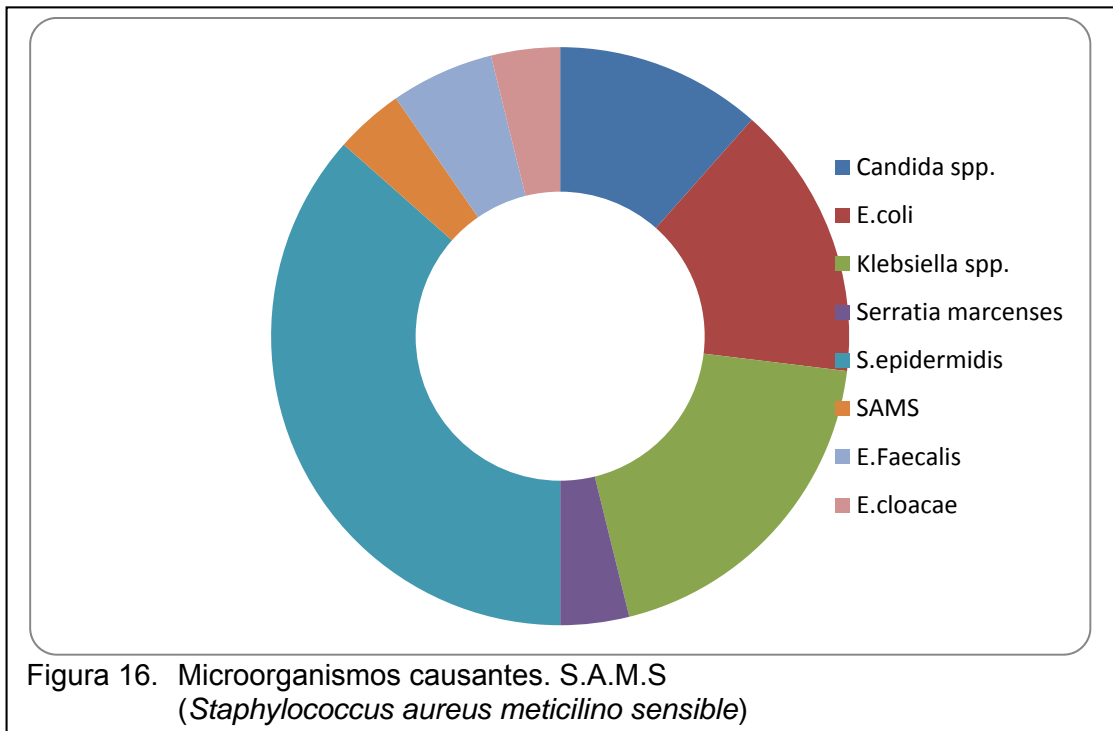


Figura 15. Causas de trombopenia.

El germen más frecuentemente implicado fue *S.epidermidis*, en 19 de los 86 pacientes, seguido de *E.Coli*. En una proporción significativa de pacientes (10 de 86) fueron infectados por diversas especies de *klebsiellas* y 6 de los 86 fueron infectados por distintas especies de *Cándida*. (ver figura 16)



En un 36% de los pacientes que recibieron la transfusión está registrada la existencia de coagulopatía, que por sí misma constituye un factor de riesgo para el sangrado.

25 de los 86 pacientes analizados (un 30%) fueron sometidos a una intervención quirúrgica en las 24 horas previas o en las 72 horas después de la transfusión.

Siguiendo nuestro objetivo de identificar factores de riesgo para la trombopenia se han analizado la relación entre algunas variables como la edad gestacional o el peso con la gravedad de la trombopenia.

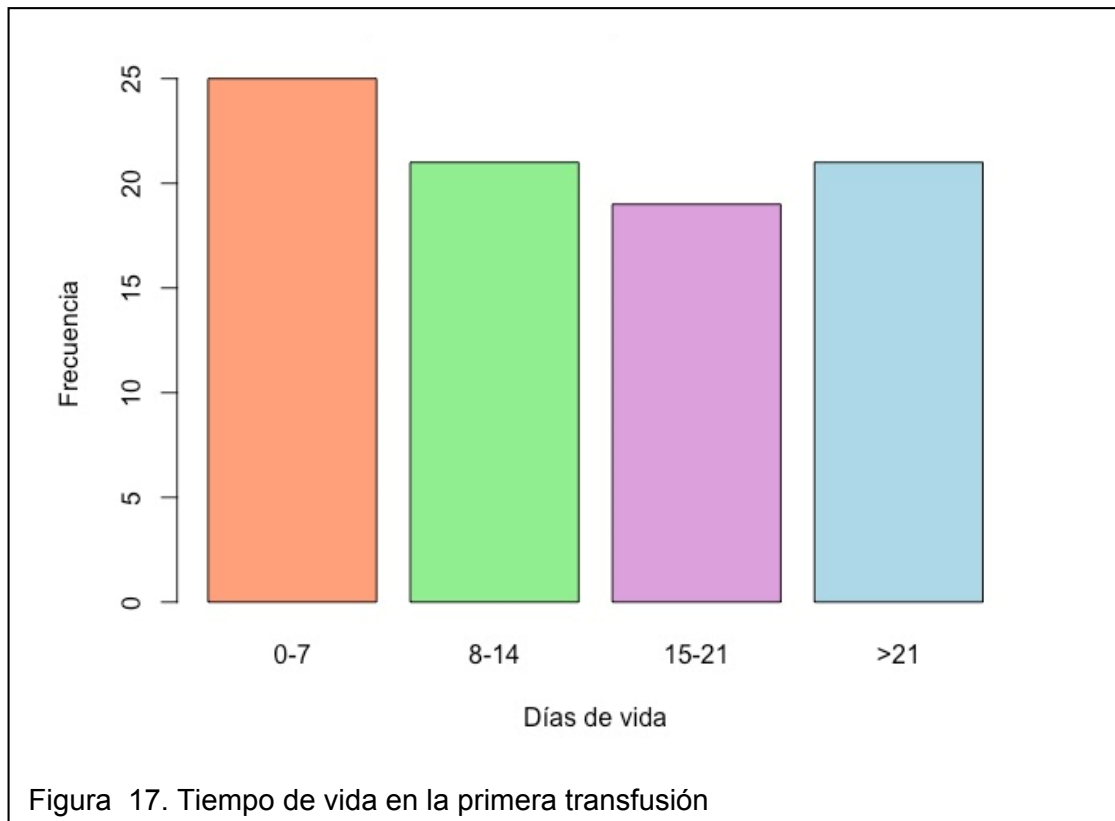
Así como señalan otros trabajos observamos una tendencia importante a que la gravedad de la trombopenia es mayor a menor edad gestacional y peso aunque esta asociación no es estadísticamente significativa ( Test de chi cuadrado = 11.846, gl= 8, p-value = 0.1582)

#### 4.5. Transfusión de plaquetas

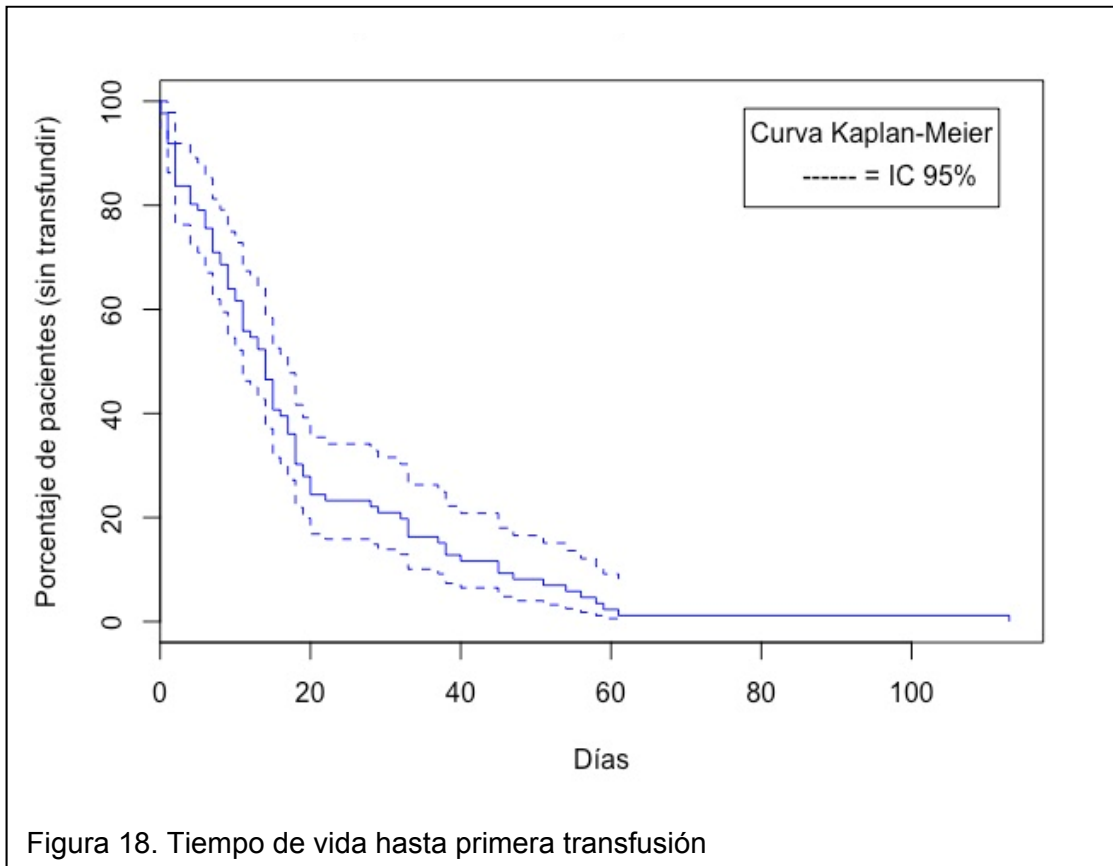
En cuanto a la distribución de las transfusiones por años, 18 pacientes se transfundieron en 2014, 40 en el 2015 y 28 en el 2016

La media de edad a la que recibieron la primera transfusión son 18,59 días siendo la mediana 14 y el rango varía entre 0 y 113 días. Siendo el primer cuartil de la distribución 7 días y el tercer cuartil 20 días.

Del análisis del tiempo de vida hasta que los pacientes reciben la primera transfusión obtenemos las siguientes gráficas:

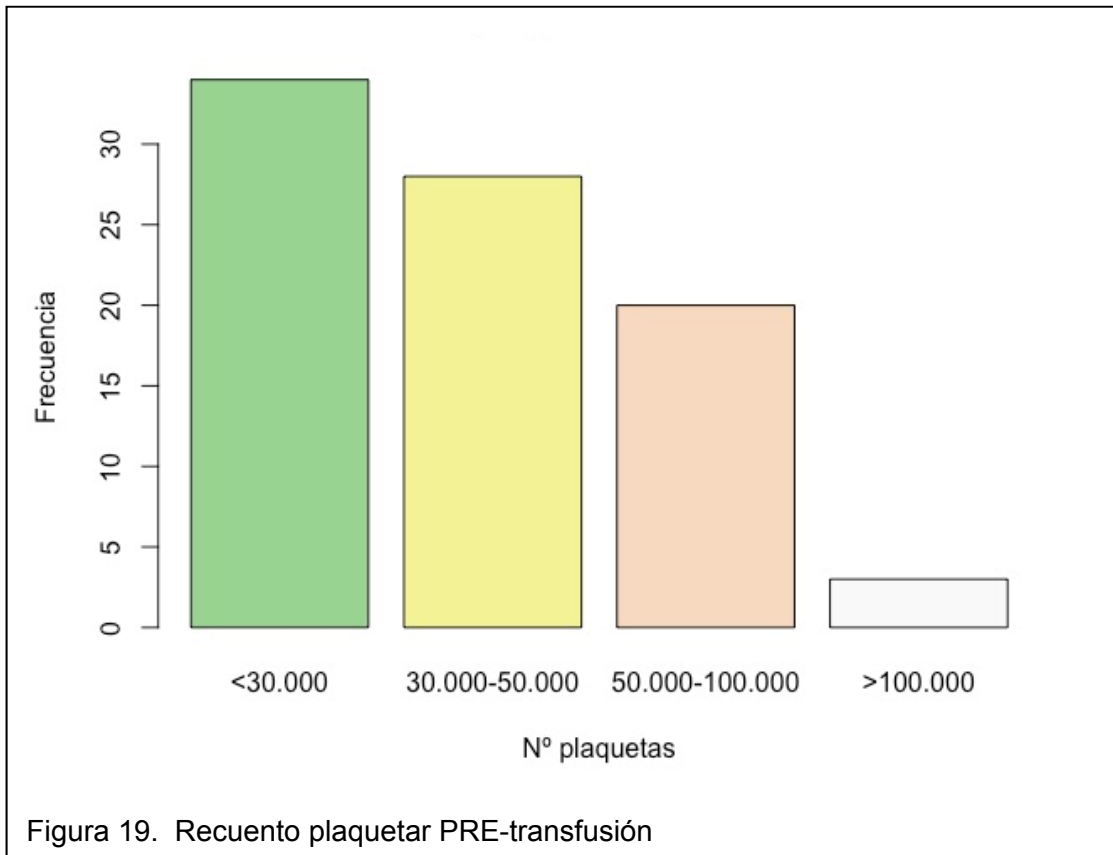






El 76,7% de los pacientes transfundidos (66 de los 86) se realizaron en pacientes sin signos de sangrado activo intracraneal ni a otros niveles, es decir para prevenir el riesgo de sangrado asociado a recuentos plaquetarios bajos.

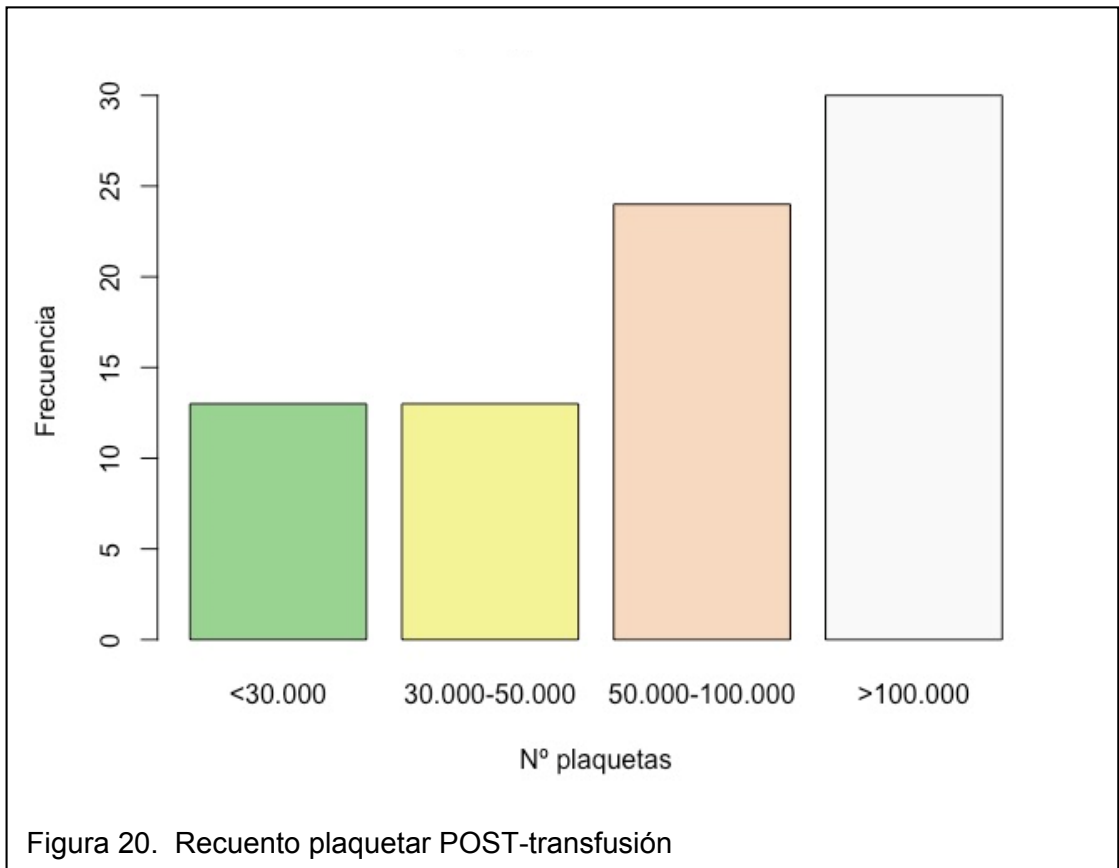
En cuanto al recuento plaquetario con el que recibieron los pacientes analizados. 34 pacientes recibieron transfusión con menos de 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 28 con recuentos de entre 30.000 y 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 20 con recuentos entre 50.000 y 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 3 de los 86 pacientes recibieron transfusiones con recuentos mayores de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Un 26,7% de los pacientes se transfundieron con recuentos de plaquetas > 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Si analizamos las características de estos pacientes transfundidos con > 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> es interesante ver que (ver figura 19).



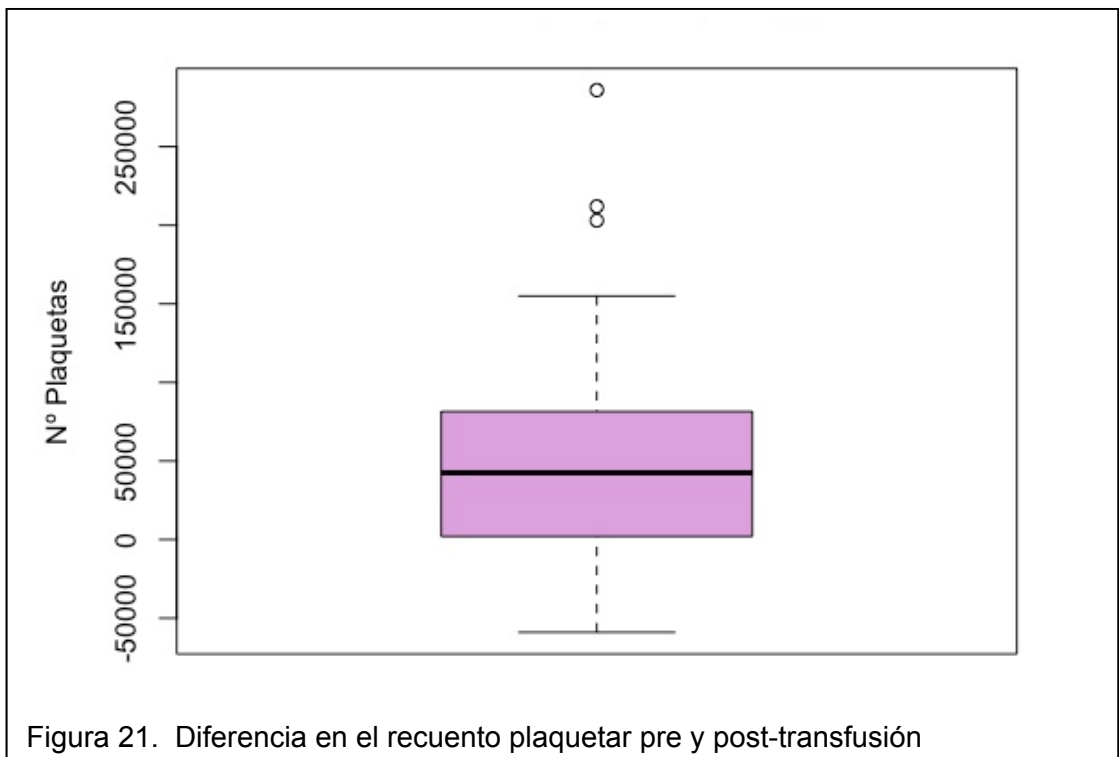
Tras la transfusión, 13 de los pacientes seguían teniendo recuentos menores de 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 13 tenían entre 30.000 y 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, y casi el 70% de los pacientes (54 de 86) tenían recuentos superiores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

En 6 pacientes no se realizó control postransfusional.

La figura 20 muestra los resultados obtenidos en los recuentos plaquetarios después de la transfusión.



Se analizó la diferencia entre el recuento plaquetario antes de recibir la transfusión y después de la misma (ver figura 21).



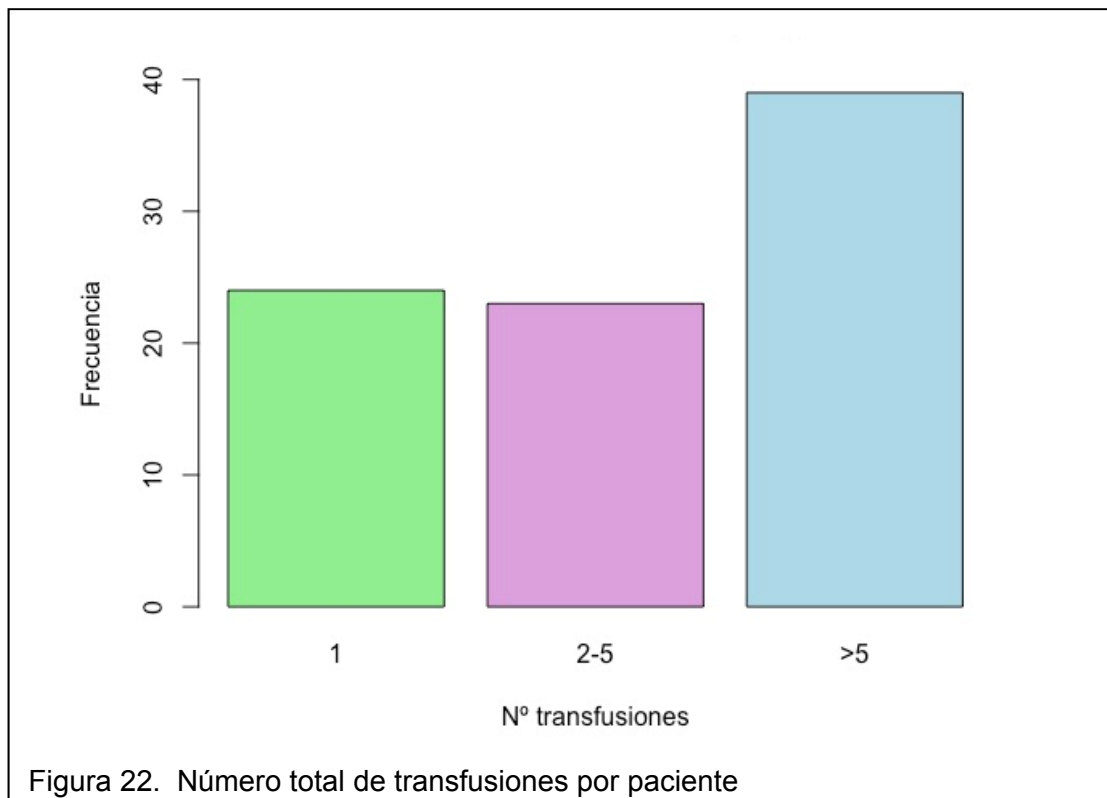
La media de diferencia entre el recuento pre y post era de 52.804 plaquetas/mm<sup>3</sup>, siendo la mediana de la distribución 42.500 plaquetas/mm<sup>3</sup>, el primer cuartil 2.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y el tercer cuartil 81.250 plaquetas/mm<sup>3</sup>

En 29 de los pacientes la diferencia fue entre 50.000 y 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> plaquetas y hasta en 35% las diferencias fueron mayores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, y 16 de los 86 pacientes analizados no tuvieron control postransfusional.

No hemos documentado ninguna reacción transfusional entre los pacientes analizados, aunque en 3 de los pacientes desconocemos este dato.

Si analizamos el número total de transfusiones que recibió cada paciente durante su ingreso en la unidad de neonatología podemos decir que la mediana de transfusiones por niño serían 5 con una media de 8,198 y un rango que va desde 1 hasta 51.

La mayoría de pacientes 39 de 95 recibieron más de 5 transfusiones, el resto la mitad recibieron más de 2 transfusiones (23 de 86) y la otra mitad recibió una única transfusión (24 de 86). A continuación se muestran las gráficas del número total de transfusiones (figura 22), el número de transfusiones por paciente y año (figura 23) y el número de transfusiones por paciente y sexo (figura 24).



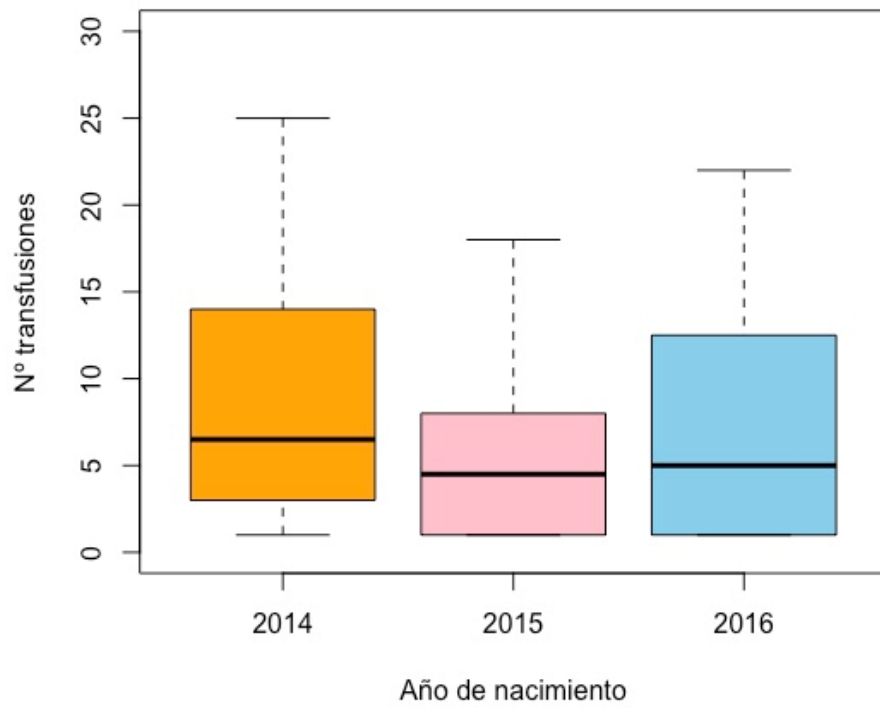


Figura 23. Número de transfusiones por paciente y año

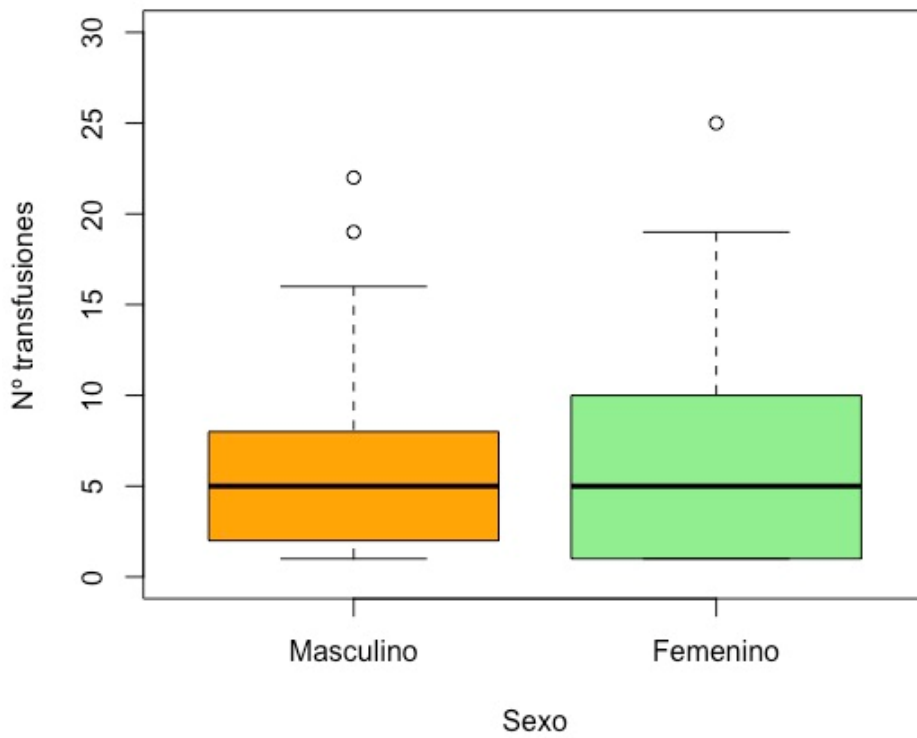


Figura 24. Número de transfusiones por paciente y sexo

#### 4.6. Relación entre sangrado y transfusión

El 48,8% de los pacientes (42 de 86) tuvieron una hemorragia intraventricular en algún momento de su ingreso, diagnosticada mediante ecografía transfontanelar previo al episodio por el cual recibieron la transfusión de plaquetas..

En la gran mayoría de los mismos (el 83,3%) la hemorragia se había diagnosticado previo al episodio de trombopenia y en el resto la hemorragia apareció de nuevo durante el episodio

Si analizamos las hemorragias previas al episodios de sangrado eran de bajo grado (según la clasificación de Papile y colaboradores) en la mayoría de los pacientes, así en 10 de ellos eran grado I y en 14 de ellos grado II, sólo 3 de ellos tenían hemorragias grado III y 4 grado IV.

En un 7,1% de los pacientes con hemorragia intraventricular empeoró el grado de la hemorragia tras la transfusión de plaquetas.

Sólo el 12,7 % de los pacientes analizados (11 de 86 ) presentaron sangrados a otros niveles durante el episodio de trombopenia, siendo el tipo de sangrado más frecuente el objetivado en los puntos de inserción de vías u otro tipo de dispositivos como catéteres pleurales etc.

De los 9 pacientes que presentaron sangrado intracraneal activo durante el episodio de trombopenia, 4 tenían recuentos plaquetarios menores a 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 3 tenían recuentos entre 30.000 y 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 2 mayores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, si bien se aprecia una cierta tendencia a que a mayor gravedad de la trombopenia, más frecuente es el sangrado activo intracraneal, el pequeño número de pacientes nos impide realizar análisis estadísticos.

Sucede algo similar cuando intentamos en los pacientes con sangrado intracraneal activo comparar aquellos pacientes trasfundidos con más de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> de aquellos con menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Se objetiva que es mayor la proporción de pacientes con < 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> pues de los 9 pacientes, 7 tenían recuentos menores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 2 mayores.

También la proporción de pacientes con VM es mayor en los pacientes con recuentos plaquetarios más bajos (<50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). (el 78% de los pacientes con menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> tenían VM, versus el 67% con recuentos

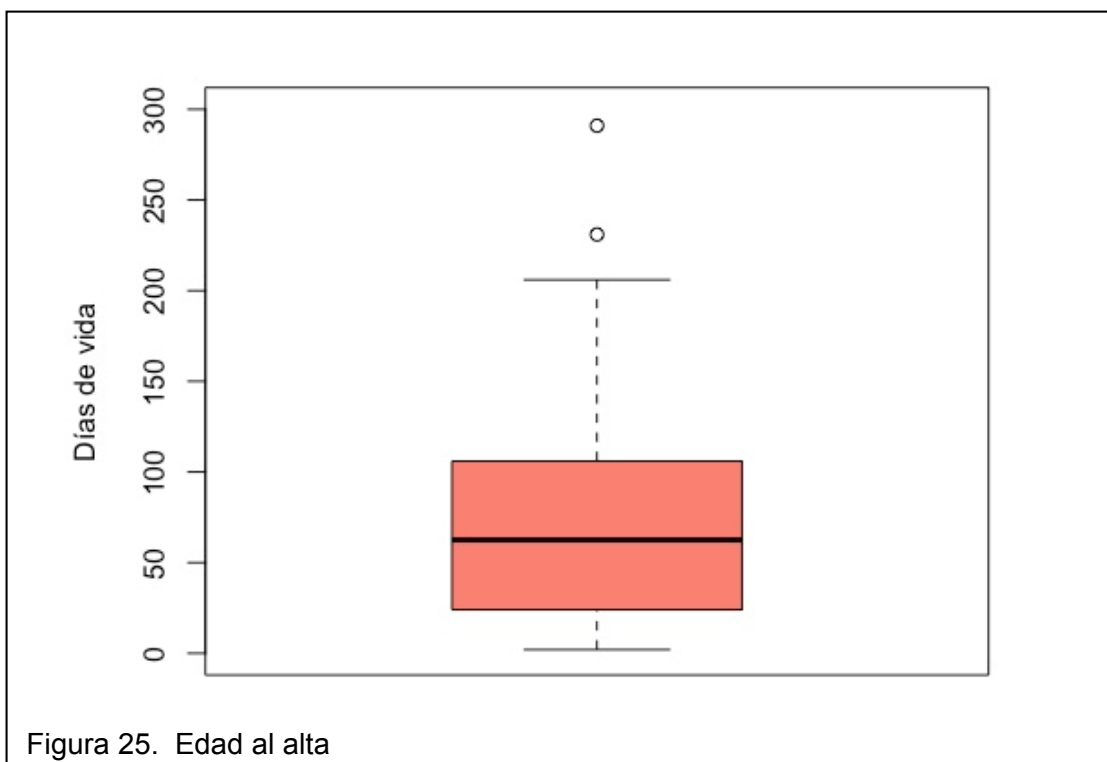
superiores a las 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) sin ser tampoco estadísticamente significativo por el bajo número de pacientes analizados.

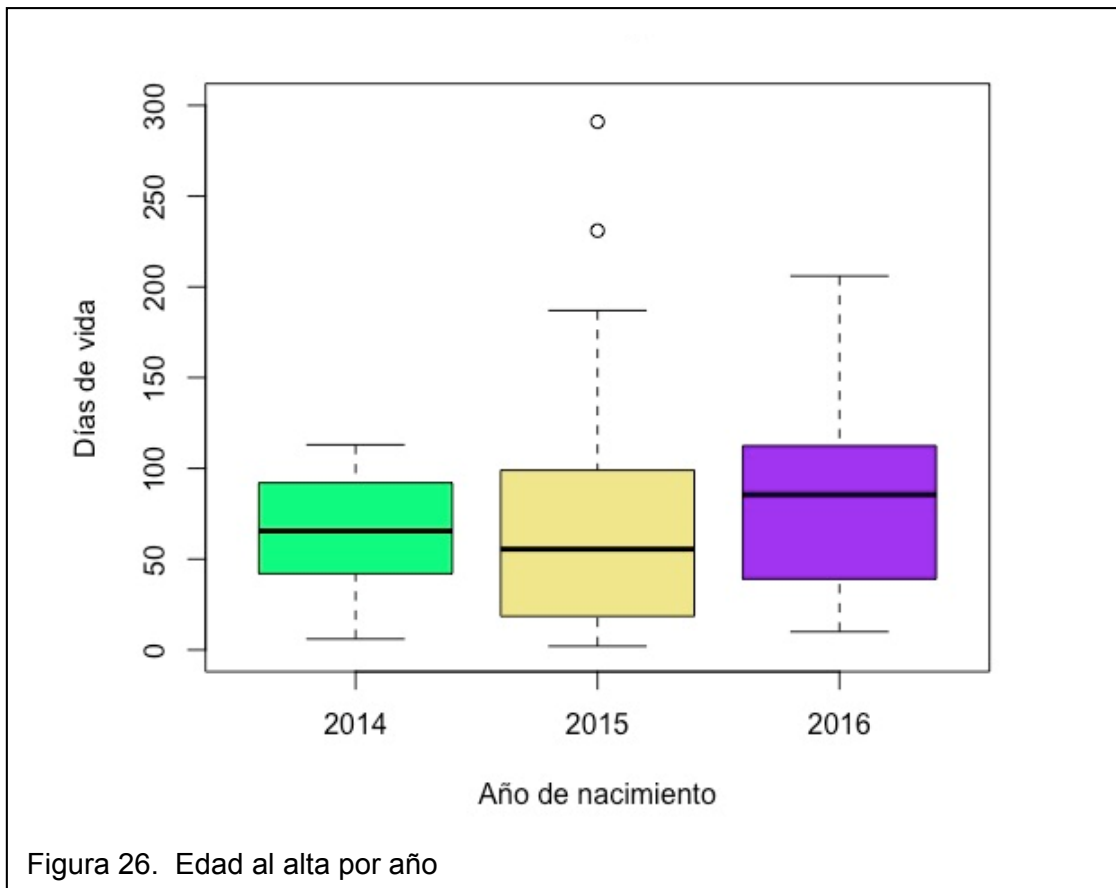
En 4 de los 86 pacientes se demostró la existencia de trombos en distintas localizaciones en el momento de recibir la transfusión de plaquetas.

39 de los 86 pacientes recibían en el momento de la trombopenia fármacos que según recoge la literatura son factores de riesgo para la trombopenia, de ellos el más frecuentemente pautado fue la heparina seguido de la furosemida.

#### 4.7. Situación al alta

La media de días de vida desde el nacimiento hasta el alta son 62,5 días siendo la mediana de 24,75 días . El rango de días al alta iría desde 2 días hasta un máximo de 1.158 días, siendo el primer cuartil de 86 días y el tercer cuartil de 106 días (ver figura 25)





En 28 de los 86 pacientes, es decir un 32,5% de los pacientes transfundidos fallecieron durante su ingreso en el servicio de neonatología

Hay una mayor mortalidad entre los neonatos con < 1.500 gramos siendo la asociación estadísticamente significativa  $p = 0.02134$ .



## 5. DISCUSIÓN

La trombopenia en nuestra unidad neonatal, en concordancia con lo publicado en la literatura [8], es una patología muy frecuente. La población neonatal analizada en el presente estudio constituye una población especialmente compleja, constituida en su mayoría por prematuros graves (43% menores de 28 semanas) en la que concurren numerosos factores de riesgo tanto prenatales como postnatales para padecer trombopenia.

En cuanto a los factores de riesgo prenatales, hasta 11,6% de las madres tenían DM en el embarazo, el 28% de las madres datos de insuficiencia placentaria, y el 12,7% fueron diagnosticadas preeclampsia. Por otro lado, un porcentaje significativo de pacientes tenían datos de asfixia perinatal; así un 67,4% de los pacientes recibieron REA tipo III o IV y un 17,4 tenían puntuaciones de APGAR a los 5 minutos iguales o menores a 6.

De acuerdo con la literatura [7] la causa más frecuente relacionada con trombopenia es la infección bacteriana confirmada, que es motivo de transfusión en casi la mitad de los pacientes, seguida de la NEC. Sólo 3 de los neonatos tuvieron trombopenia de origen inmune.

El germen más frecuentemente implicado fue *S.epidermidis*, en 19 de los 86 pacientes (el 22,1%), seguido de *E.Coli*.

Aunque las infecciones congénitas son una causa no rara de trombopenia [3] en el periodo neonatal inmediato, en ninguno de los pacientes se demostró la infección congénita como causa de trombopenia, ya que salvo dos madres con infección por CMV en el embarazo, el resto no tuvo signos de infección y presentó serologías normales

Como señalan otros trabajos [6] observamos una tendencia importante a que la gravedad de la trombopenia es mayor a menor edad gestacional y peso, aunque en nuestro estudio no fue una asociación estadísticamente significativa.

Los pacientes analizados tienen una situación clínica de gravedad, y en ellos concurren varios factores de riesgo para el sangrado. Así, un 30% de los pacientes presentaban coagulopatía, casi la mitad de los pacientes (40 de 86) tenían soporte con drogas vasoactivas y un 70% (61 de 86) estaban asistidos con ventilación mecánica invasiva

De acuerdo a los resultados que arrojan estudios previamente publicados [11] la mayoría de los pacientes (76,7 %) se transfundieron sin que existiesen signos de sangrado activo intracraneal ni a otros niveles; es decir, para prevenir el riesgo de sangrado asociado a recuentos plaquetarios bajos.

De los 9 pacientes que presentaron sangrado intracraneal activo durante el episodio de trombopenia, 4 tenían recuentos plaquetarios menores a 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 3 tenían recuentos entre 30.000 y 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 2 mayores a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Si bien se aprecia una cierta tendencia a que a mayor gravedad de la trombopenia más frecuente es el sangrado activo intracraneal, el pequeño número de pacientes nos impide realizar análisis estadísticos.

El 48,8% de los pacientes (42 de 86) tuvieron una hemorragia intraventricular en algún momento de su ingreso, diagnosticada mediante ecografía transfontanelar previo al episodio por el cual recibieron la transfusión de plaquetas. En la gran mayoría de los mismos (83,3%) la hemorragia se había diagnosticado previo al episodio de trombopenia y en el resto la hemorragia apareció de nuevo durante el episodio.

Esto apoya la teoría, ya señalada por otros autores, de que si bien la trombopenia puede ser un factor de riesgo para la aparición de hemorragia intraventricular, no es un factor causal, y de hecho se postulan otros factores más importantes en su aparición como la friabilidad de los vasos de la matriz germinal, la hipoxia o las variaciones bruscas en la tensión arterial [28]

Son muchos los estudios que han subrayado la amplia variabilidad en los recuentos plaquetarios límite utilizados para transfundir en las distintas unidades neonatales a nivel mundial. Un estudio recientemente publicado sobre las respuestas de la encuesta sobre prácticas transfusionales en neonatólogos europeos y estadounidenses sugirieron que los neonatólogos estadounidenses administran transfusiones de plaquetas con recuentos más altos entre 50.000 y 100.000 plaqueta/mm<sup>3</sup> para neonatos no sangrantes, lo que supone que transfunden 1,8 veces más plaquetas en las unidades de cuidados intensivos neonatales de los Estados Unidos [11].

En nuestro grupo, como ocurre en otras unidades neonatales, un porcentaje significativo de pacientes (el 26,7%) se transfunden con recuentos > 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Se trata de un porcentaje bastante menor que el publicado previamente en otras unidades neonatales, aunque las diferencias entre las poblaciones hace difícil la extrapolación.

Se han descrito reacciones adversas tras transfusión de plaquetas, como exantemas, reacciones inflamatorias inespecíficas, o daño pulmonar asociado a la transfusión (TRALI). Aunque la incidencia es desconocida en la población neonatal, cabe destacar que en nuestra población no se describa ninguna reacción adversa, lo que probablemente se deba a que se infraestima su aparición, pues se trata de pacientes graves, en los que cualquier empeoramiento clínico puede justificarse por un motivo distinto al de la transfusión [32].

El beneficio de transfundir plaquetas para prevenir el sangrado no está claro. Si bien es cierto que la trombocitopenia grave se asocia a un aumento del riesgo de sangrado, esta asociación no implica causalidad. De hecho en nuestros pacientes neonatales concurren muchos otros factores de riesgo para el sangrado, algunos de ellos, como la coagulopatía, susceptibles de ser tratados que deben de ser tenidos en cuenta. Pues sí que hay claros riesgos derivados de la transfusión de plaquetas como son infecciones bacterianas o víricas la sobrecarga hídrica que puede descompensar a pacientes con insuficiencia cardiaca.[8][33]. En nuestro análisis objetivamos una tendencia a aumento de la mortalidad a mayor número de trasfusiones, pero no fue estadísticamente significativo.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Por un lado son consecuencia de la propia población a estudio, pues la  $n$  total no es suficientemente grande como para establecer subgrupos en los cuales se puedan realizar análisis con potencia estadística suficiente. Además, se trata de una población de características poco homogéneas, ya que incluye todos neonatos de cualquier edad gestacional y días de vida ingresados en el servicio de neonatología. Por otra parte, se trata de un estudio monocéntrico, realizado en un centro de referencia nacional de nivel IIIc, por lo que probablemente las conclusiones sólo serán extrapolables a otros centros de nivel similar. Por otro lado las limitaciones metodológicas de nuestro trabajo derivan de su naturaleza retrospectiva, de manera que la recolección de los datos se realizó a través del historial electrónico de los pacientes con los sesgos que ello implica.

## **6. CONCLUSIÓN**

De acuerdo con los resultados publicados previamente en la literatura, la gran mayoría de transfusiones de plaquetas en nuestra unidad se realiza sin que se objetiven signos de sangrado activo, sino para prevenir el riesgo de sangrado asociado a recuentos plaquetarios bajos.

Se trata de pacientes graves en los cuales concurren numerosos factores de riesgo para el sangrado, además de la trombopenia, como la coagulopatía, la prematuridad, las infecciones o las intervenciones quirúrgicas.

En los pacientes que presentan durante el episodio de sangrado intracraneal activo es mayor la proporción de pacientes con recuentos plaquetarios más bajos no se ha podido demostrar una asociación estadísticamente significativa.

Hay una mayor mortalidad entre los pacientes que reciben un mayor número de transfusiones, si bien esta asociación no es estadísticamente significativa y es una asociación multicausal, debe tenerse en cuenta ya que están claramente establecidos en la literatura los riesgos que implican las transfusiones de plaquetas por sí mismas.

Todo ello, teniendo presente las limitaciones de nuestro estudio y la ausencia de estudios previos similares en nuestro medio, hace que pudiera ser más adecuado el uso de prácticas transfusionales más restrictivas en la práctica clínica, aunque la decisión última de transfundir debe de ser individualizada, valorando cuidadosamente en cada paciente otros factores de riesgo para el sangrado.

## **7. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES**

Es necesaria la elaboración de próximos ensayos clínicos en los que se comparen la incidencia de sangrado activo en grupos de pacientes transfundidos y no transfundidos con distintos recuentos plaquetarios límites, de manera que puedan elaborarse guías de práctica clínica para la transfusión de plaquetas en las unidades neonatales, de aplicación global, que se sustenten en evidencia científica de calidad.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sola-Visner M, Bercovitz RS. Neonatal Platelet Transfusions and Future Areas of Research. *Transfus Med Rev* 2016;30:183–8. doi:10.1016/j.tmr.2016.05.009.
- [2] Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard R a, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26:348–53. doi:10.1038/sj.jp.7211509.
- [3] Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:10–8. doi:10.1016/j.siny.2015.11.001.
- [4] Roberts I. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2003;88:359F–364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.
- [5] Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:16–21.
- [6] Roberts IAG, Chakravorty S. Thrombocytopenia in the Newborn. *Platelets*, 2013, p. 929–51. doi:10.1016/B978-0-12-387837-3.00045-6.
- [7] Yeruchimovich M, Mimouni FB, Green DW, Dollberg S. Nucleated red blood cells in healthy infants of women with gestational diabetes. *Obs Gynecol* 2000;95:84–6. doi:S0029-7844(99)00511-6 [pii].
- [8] Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008;84:499–506. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.06.004.
- [9] P. H, F. F, C. K, J.-D. T, Hohlfeld P, Forestier F, et al. Fetal thrombocytopenia: A retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 1994;84:1851–6.

- [10] Kling PJ, Hutter JJ. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol* 2003;23:523–30. doi:10.1038/sj.jp.7210983.
- [11] Sparger KA, Assmann SF, Granger S, Winston A, Christensen RD, Widness JA, et al. Platelet Transfusion Practices Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2016;170:687–694 8p. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0507.
- [12] Rajasekhar D, Kestin AS, Bednarek FJ, Ellis PA, Barnard MR, Michelson AD. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood. *Thromb Haemost* 1994;72:957–63.
- [13] Behrman RE, Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, et al. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr* 1982;100:599–605. doi:10.1016/S0022-3476(82)80766-X.
- [14] Israels SJ, Odaibo FS, Robertson C, McMillan EM, McNicol A. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. *Pediatr Res* 1997;41:218–23. doi:10.1203/00006450-199702000-00011.
- [15] Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116–9. doi:10.1067/mpd.2001.109794.
- [16] Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. Developmental hemostasis: Primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:301–4. doi:10.1016/j.siny.2011.07.001.
- [17] Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:506–11. doi:10.1182/asheducation-2012.1.506.
- [18] Andrew M, Paes B, Bowker J, Vegh P. Evaluation of an automated bleeding time device in the newborn. *Am J Hematol* 1990;35:275–7. doi:10.1002/ajh.2830350411.

- [19] Saxonhouse MA, Garner R, Mammel L, Li Q, Muller KE, Greywoode J, et al. Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100?? Are longer in neonatal blood compared to cord blood samples. *Neonatology* 2010;97:242–9. doi:10.1159/000253755.
- [20] Del Vecchio a, Latini G, Henry E, Christensen RD. Template bleeding times of 240 neonates born at 24 to 41 weeks gestation. *J Perinatol* 2008;28:427–31. doi:10.1038/jp.2008.10.
- [21] Bednarek FJ, Bean S, Barnard MR, Frelinger AL, Michelson AD. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res* 2009;124:42–5. doi:10.1016/j.thromres.2008.10.004.
- [22] Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo M-I, Emory MR, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics* 2009;123:278–85. doi:10.1542/peds.2007-2850.
- [23] Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson CD, Yilmaz Z, Bühner C, et al. Platelet transfusions in neonates: Practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011;51:2634–41. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03208.x.
- [24] Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet Transfusions in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 2015;42:613–23. doi:10.1016/j.clp.2015.04.009.
- [25] Nickel RS, Josephson CD. Neonatal Transfusion Medicine: Five Major Unanswered Research Questions for the Twenty-First Century. *Clin Perinatol* 2015;42:499–513. doi:10.1016/j.clp.2015.04.006.
- [26] Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123:285–91. doi:10.1016/S0022-3476(05)81705-6.



- [27] Muthukumar P, Venkatesh V, Curley A, Kahan BC, Choo L, Ballard S, et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. *Transfus Med* 2012;22:338–43. doi:10.1111/j.1365-3148.2012.01171.x.
- [28] Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia Evidence-Based Focused Review CME Article Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia 2014;123:1146–51. doi:10.1182/blood-2013-02-435693.
- [29] Garcia M, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, Theriaque D, Christensen RD. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2001;21:415–20.
- [30] Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: Factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001;41:803–8. doi:10.1046/j.1537-2995.2001.41060803.x.
- [31] Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2007;27:790–6. doi:10.1038/sj.jp.7211833.
- [32] Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: A multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008;48:73–80. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01484.x.
- [33] Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, Cohen H. Adverse outcomes of blood transfusion in children: Analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol* 2008;141:73–9. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07022.x.