



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para la transfusión de hemoderivados en neonatología



Hector Boix^a, María Dolores Sánchez-Redondo^b, María Cernada^{c,d},
María Gracia Espinosa Fernández^e, Noelia González-Pacheco^f, Ana Martín^g,
Alejandro Pérez-Muñuzuri^{h,i} y María L. Couce^{h,i,*},
en representación del Comité de Estándares. Sociedad Española de Neonatología

^a Servicio Territorial de Pediatría, Hospital Quironsalud, Barcelona, España

^b Unidad de Neonatología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^c Servicio de Neonatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Grupo de Investigación en Perinatología Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^e Unidad de Neonatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^f Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^h Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

ⁱ Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 10 de febrero de 2022; aceptado el 2 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 5 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

Hemáties;
Plaquetas;
Plasma;
Prematuro;
Recién nacido;
Transfusión

Resumen La escasa evidencia sobre el uso de las transfusiones en neonatología explica las limitaciones de las guías clínicas actuales. A pesar de ello, en este documento analizamos la evidencia más reciente para hacer unas recomendaciones para la práctica clínica. La prevención de la anemia de la prematuridad, el uso de protocolos y las indicaciones restrictivas de transfusión, componen la mejor estrategia para nuestros clínicos. En las transfusiones de plaquetas, es preciso valorar el riesgo de sangrado, integrando la situación clínica y analítica. Por último, el plasma fresco congelado está recomendado en neonatos con coagulopatía y sangrado activo, en déficits congénitos de factores sin tratamiento específico y en situaciones de coagulación intravascular diseminada. Todos los hemoderivados presentan efectos adversos que deben hacernos evaluar individual y minuciosamente la necesidad de una transfusión.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es (M.L. Couce).

KEYWORDS

Red blood cells;
Platelets;
Plasma;
Premature;
Newborn;
Transfusion

Recommendations for transfusion of blood products in neonatology

Abstract The scant evidence on the use of transfusions in neonatal care explains the limitations of current clinical guidelines. Despite this, in this document we explore the most recent evidence to make recommendations for the clinical practice. The prevention of anaemia of prematurity, the use of protocols and restrictive transfusion strategies constitute the best approach for clinicians in this field. In the case of platelet transfusions, the risk of bleeding must be assessed, combining clinical and laboratory features. Lastly, fresh frozen plasma is recommended in neonates with coagulopathy and active bleeding, with congenital factor deficiencies for which there is no specific treatment or with disseminated intravascular coagulation. All blood products have adverse effects that warrant a personalised and thorough assessment of the need for transfusion.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Transfusión de concentrado de hematies**Introducción**

El 90% de los recién nacidos prematuros (RNPT) de extremado bajo peso (RNEBP) requerirá transfusión de concentrado de hematies durante su hospitalización. La evidencia actual disponible relativa a la transfusión neonatal es limitada, conllevando gran diversidad de prácticas^{1,2}.

Los valores aislados de hemoglobina (Hb) representan una medida imperfecta, pero necesaria para valorar la necesidad de transfusión^{3,4}. Actualmente, la decisión de transfundir se basa en una combinación de signos clínicos, valores de Hb/Hematocrito (Htc) y estado cardiorrespiratorio. Una herramienta no invasiva de interés es la Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). La oxigenación intestinal y esplácica ha cobrado mayor interés y se espera que pueda tener un papel importante en la identificación del umbral óptimo de transfusión^{1,5}. Tanto la NIRS como la valoración de la perfusión mediante ecografía parecen identificar adecuadamente a los prematuros anémicos de riesgo^{6,7}.

Fisiopatología. En el período neonatal y durante los siguientes meses se producen cambios significativos en la masa de hematies: disminuye la producción de hematies y aumenta la proporción de Hb A, incrementando la liberación de oxígeno a los tejidos. Se produce almacenamiento del hierro procedente de hematies degradados, útil para la hematopoyesis posterior.

A las 8-12 semanas en el RN a término (RNAT), los valores de Hb alcanzan su punto más bajo (11 g/dL) y se estimula la producción de eritropoyetina.

La anemia de la prematuridad supone carencias superiores a las de la anemia fisiológica, siendo primariamente el resultado de un sistema hematopoyético inmaduro, pérdidas sanguíneas iatrogénicas, deficiencia de eritropoyetina, elevada tasa de crecimiento y enfermedad subyacente. El nadir de Hb es más bajo en el RNPT, debido a que la eritropoyetina se estimula con valores menores (7-9 g/dL). En el RNAT el 70-80% de la Hb es fetal (HbF); en el RNPT la HbF representa hasta el 97%. La HbF tiene más afinidad por el oxígeno; así, en iguales condiciones los RNPT tendrán más dificultad para liberar oxígeno hacia los tejidos⁸.

Estrategias de prevención

La prevención de la anemia del prematuro debe de ser un objetivo primordial, dada la falta de evidencia sobre el uso de las transfusiones en neonatos⁹⁻¹¹. Entre las medidas preventivas destacan (tabla 1):

Pinzamiento tardío de cordón en RNPT: en el RNAT está asociado con una reducción en la necesidad de transfusión de hematies, mejoría en la estabilidad circulatoria, y menor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) y enterocolitis necrosante (ECN)¹². Los estudios de pinzamiento tardío en el RNPT son escasos, aunque sugieren resultados similares al RNAT^{13,14}. El ordeñamiento no parece una técnica segura en el RNPT con la evidencia actual¹⁵, una de sus limitaciones suele ser técnica, ya que estos pacientes habitualmente requieren soporte respiratorio al mismo tiempo.

Uso de sangre de cordón/placenta para exámenes de laboratorio en RNPT RNEBP: reduce significativamente el número de transfusiones en la primera semana de vida.

Adherencia a guías: reduce el número de transfusiones administradas.

Reducción de pérdidas sanguíneas iatrogénicas mediante optimización de la frecuencia de extracciones, uso de microanálisis, así como de dispositivos *point of care* (POC)⁵.

Eritropoyetina (EPO): revisiones sistemáticas y metanálisis han fracasado en mostrar un claro beneficio. La mayor necesidad de transfusión en RNPT sucede en las primeras semanas de vida, cuando no existe beneficio de la administración de EPO. Podría ser potencialmente beneficioso en reducir transfusiones tardías. El «British Committee for Standards in Haematology» no recomienda uso rutinario de EPO o Darbepoetina alfa en RNPT para reducir el número de transfusiones (recomendación grado 1 B)⁹. No obstante, actualmente hay diversos estudios centrados en dosis altas de EPO¹⁶ y en EPO recombinante humana (rhEPO) con resultados prometedores¹⁷.

Suplemento de hierro: parece mejorar las reservas férricas después de dos a tres meses si se inicia de forma temprana. La mayoría de las guías aconsejan un suplemento de 2-3 mg/kg de hierro en los RNPT, iniciado de forma precoz (con volumen enteral de 100 mL/kg).

Tabla 1 Nivel de evidencia de las medidas preventivas de la anemia en el prematuro

| Tópico | Categoría de evidencia | Fuerza de recomendación | Recomendación del Comité de Estándares de la SENEo |
|--|------------------------|-------------------------|--|
| Clampaje tardío | 1A | Alta/sustancial A | Se recomienda su implementación en la práctica clínica diaria. |
| Test sanguíneos iniciales de cordón/placenta | 2B | Moderado/ moderado B | Se recomienda su implementación en la práctica clínica diaria. |
| Limitar pérdidas por flebotomía | 1B | Moderado/ sustancial B | Se recomienda su implementación en la práctica clínica diaria. |
| Eritropoyetina | 1A | Moderado/ moderado B | Se necesitan más estudios para recomendar su práctica. |
| Darbepoetina | 1B | Moderado/ pequeño C | Se necesitan más estudios para recomendar su práctica. |

Fuente: adaptado de Christensen et al.¹¹.
SeNeo: Sociedad Española de Neonatología.

Problemas y complicaciones de las transfusiones de hematíes

Las transfusiones de hematíes han sido indudablemente uno de los factores claves en el aumento de supervivencia de los RNPT extremos. La anemia en el RNPT puede afectar al suministro de oxígeno al cerebro, que, en combinación con apnea e hipoxemia intermitente o insuficiencia circulatoria, en un período de rápido crecimiento cerebral, puede influir en el desarrollo del daño cerebral. Las transfusiones de hematíes son beneficiosas por el aumento de Hb circulante, que conlleva mejoría de la oxigenación tisular y reducción del gasto cardíaco⁵. En contraposición a estos beneficios, han sido asociadas con efectos negativos sobre el neurodesarrollo¹⁸.

En la práctica actual, la necesidad de transfusión debe estar equilibrada con los riesgos. Además de los riesgos bien conocidos asociados a transfusiones (transmisión de infecciones, aloinmunización, reacciones febriles, reacciones hemolíticas, alérgicas, exposición adicional a donantes), en RNPT las transfusiones de hematíes se han asociado al desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía de la prematuridad (ROP), ECN o HIV, aunque no se ha demostrado una relación causal¹⁹. Otros eventos como «daño pulmonar agudo asociado a la transfusión» y «sobrecarga circulatoria asociada a transfusión» pueden pasar desapercibidos, principalmente en RNPT extremos enfermos con síntomas respiratorios. Algunos estudios observacionales han mostrado una asociación entre ECN y transfusiones, pero estos hallazgos no han sido apoyados por estudios aleatorizados²⁰. Un estudio prospectivo mostró que aumentaba la probabilidad de ECN si el nadir de Hb disminuía por debajo de 8 g/dL antes de la transfusión, sugiriendo una mayor relación con la anemia que con la transfusión²¹.

Umbral de transfusión

Partiendo de la base de que la Hb o el Htc probablemente no son las mejores variables a tener en cuenta para decidir la necesidad de una transfusión, no se han definido umbrales óptimos de transfusión basados en la evidencia. En 2005, Bell publicó un estudio aleatorizado, que comparó dos conjuntos de guías (liberal vs. restrictiva) basadas en

niveles umbral de Htc, con estudio en n = 100 RNPT entre 500-1.300 g. El número de transfusiones disminuía con los criterios restrictivos. En el grupo restrictivo hubo más probabilidad de sufrir eventos adversos neurológicos mayores y mayor frecuencia de apneas. Los resultados sugerían que el uso creciente de criterios restrictivos debía ser reevaluado cuidadosamente²². Sin embargo, a los 8-15 años esta cohorte mostró en n = 56 casos, diferencias significativas con mejores resultados en la fluidez verbal asociativa, memoria visual y habilidad en lectura, en el grupo restrictivo²³.

En el año 2006 se publicó el estudio PINT (n = 451 RNPT), con el objetivo de determinar si RNPT RNEBP tenían distinta mortalidad o morbilidad al alta (resultado primario) en función de si eran transfundidos en niveles umbrales de Hb más altos (grupo liberal) o más bajos (grupo restrictivo). No se observó diferencia estadística entre ambos grupos con respecto al resultado primario, por lo que concluyeron que en RNPT RNEBP, mantener un nivel de Hb superior aumenta las tasas de transfusión y confiere poca evidencia de beneficio²⁴.

Posteriormente, se evaluaron los resultados funcionales a largo plazo del estudio PINT. El resultado muerte o afectación del neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida (EC) se observaba en el 45,2% de los niños asignados al grupo umbral bajo de Hb vs. 38,5% en el grupo umbral alto, con un valor de p de 0,091 a favor del grupo liberal. La diferencia en el retraso cognitivo (<2 DE [desviación estándar] por debajo de la media) se aproximó a la significación estadística (24,4% en grupo restrictivo vs. 17,6% en grupo liberal, OR: 1,7; p = 0,06). Este estudio sugiere cierta evidencia débil de beneficio de un umbral de Hb superior a través de un análisis secundario del retraso cognitivo. Estos hallazgos combinan un análisis estadístico rozando la significación con un análisis Post Hoc, con un resultado no concluyente¹⁹.

Una revisión Cochrane del 2011 concluyó que la práctica restrictiva no parece tener impacto significativo en la morbilidad, ni al alta hospitalaria ni durante el seguimiento⁴.

Un metanálisis publicado en 2014, que incluyó tres estudios controlados aleatorizados (Bell, Cheng y Kirpalani), mostró que umbrales restrictivos resultaron en un descenso significativo en el número de transfusiones, y no tuvieron efectos significativos sobre la morbilidad a corto plazo. Sin embargo, la fuerza de la evidencia

es cuestionable por la heterogeneidad de los estudios incluidos²⁵.

La información sobre los resultados a largo plazo en este punto era, por tanto, limitada y contradictoria. Globalmente, no había evidencia de que políticas restrictivas de transfusión tuvieran un impacto significativo en la mortalidad o morbilidad. Es importante señalar que la seguridad de los umbrales de Hb menores a los usados en los estudios es desconocida.

Dado que los datos que sugerían que los umbrales superiores de Hb podían reducir el riesgo de retraso cognitivo eran limitados²⁶, se desarrollaron dos estudios aleatorizados multicéntricos, el ETTNO Trial²¹ y el TOP Trial²⁰.

En el «ETTNO Trial» (n = 928 RNPT RNEBP) la estrategia de transfusión liberal comparada con la restrictiva no redujo la probabilidad del resultado principal (muerte o discapacidad a los 24 meses de EC). Las tasas de ECN, DBP, ROP, perforación intestinal, lesión cerebral, ductus arterioso persistente (DAP) e infecciones nosocomiales, así como el crecimiento en el seguimiento, no fue significativamente diferente entre ambos grupos²⁷.

En el TOP Trial (n = 1824 RNPT RNEBP) el umbral de Hb mayor para transfusión se asoció con un incremento en el número de transfusiones. La incidencia del resultado principal (muerte o afectación del neurodesarrollo a los 22-26 meses de EC) y secundario (supervivencia al alta sin complicaciones graves) fue similar en los dos grupos (umbral alto vs. bajo). Aunque el análisis post hoc de un estudio previo por Whyte había sugerido un beneficio cognitivo a los 18-21 meses en los niños que eran aleatorizados a mantener un nivel de Hb superior, este estudio de mayor tamaño muestra que no existe evidencia que apoye una mejora en este o en cualquier otro resultado clínicamente importante, medido durante la hospitalización inicial o a los 22-26 meses²⁰.

Volumen de transfusión y tipo de producto

El volumen de transfusión de hematíes en neonatos varía entre 5-20 mL/kg, pero la evidencia es también limitada con respecto al volumen óptimo. La guía británica considera prudentes volúmenes de 15 mL/kg para RN sin sangrado (recomendación 2 c)⁹. Varios estudios sugieren que volúmenes de transfusión de 20 mL/kg, pueden ser beneficiosos sin efectos respiratorios negativos, reduciendo la necesidad de transfusiones frecuentes¹⁰. Volúmenes superiores a 20 mL/kg pueden incrementar el riesgo de sobrecarga de volumen en pacientes sin sangrado.

Se recomienda la administración de hematíes leucodeplecionados de forma universal, y además irradiados en los RNPT menores de 1500 g¹.

El «Age of Red Blood Cells in Premature Infants Trial» indica que el uso de concentrado de hematíes fresco comparado con otros de diferente edad de almacenamiento no mejora los resultados en RNPT. Los hospitales deben desarrollar políticas que ayuden a minimizar la exposición a múltiples donantes. Así, el uso de unidades de adultos fraccionadas en varias unidades pediátricas (Pedipacks) consiguen reducir la exposición a donantes^{9,19}.

Recomendaciones. Comparación de guías internacionales

Existe una amplia variedad de guías sobre el manejo de la anemia neonatal, basadas principalmente en opiniones de expertos^{10,12,19} y que deben ser integradas sobre la base de la experiencia clínica y la información adquirida de fuentes fiables.

Cada unidad debería aprobar la guía específica que mejor se adapte a sus prácticas clínicas locales. Además, es importante adherirse estrictamente a la misma, para disminuir el nivel de variación en la práctica clínica¹⁹.

Existe evidencia de que la adopción de guías de transfusión sanguínea y su cumplimiento, determina un descenso en el número de transfusiones⁹, con tendencia hacia mejoras en la HIV y ECN²⁸. Necesitamos umbrales seguros para evitar el incremento involuntario de eventos adversos relacionados con un descenso en el suministro de oxígeno al cerebro, pulmón e intestino²⁹.

En el año 2016, se publicó la guía británica de transfusión en el RN, la cual se ha desarrollado basándose en estudios en RNPT RNEBP (< 1,5 kg) y menos de 31 semanas de gestación. RN de otras edades gestacionales serán transfundidos usando las mismas guías, aunque existe poca evidencia en 32 semanas⁹. Los umbrales de transfusión sugeridos en esta guía se presentan en la [tabla 2](#)^{9,30,31} y han sido desarrollados con base en umbrales restrictivos de estudios controlados aleatorizados de RNPT RNEBP, y son consecuentes con los datos del National Comparative Audit of Blood Transfusion, 2010.

Transfusión de plaquetas

Introducción

La trombocitopenia (< 150.000/ μ L) es frecuente en el RN, siendo del 1-2% en el neonato sano e incrementándose hasta el 20-35% en el enfermo. La incidencia aumenta a menor edad gestacional pudiendo llegar hasta el 70% en el RNPT extremo. La trombocitopenia puede estar causada por infecciones intrauterinas, insuficiencia placentaria, sepsis neonatal, efectos adversos de medicaciones o trombocitopenia inmune. A mayor prematuridad los rangos de normalidad incluyen valores más bajos, de entre 100.000 y 150.000/ μ L³².

La incidencia de sangrado en el neonato también aumenta a menor edad gestacional. La hemorragia más frecuente y con consecuencias más devastadoras es la HIV, que ocurre prioritariamente en los primeros tres días de vida y que en la actualidad se atribuye más a cambios cardiorrespiratorios que a cambios hematológicos.

Cuando coinciden trombocitopenia y sangrado activo, la transfusión de plaquetas es indiscutiblemente parte del tratamiento. Es por ello que, en la práctica clínica habitual, en situación de trombocitopenia aislada, se administran plaquetas profilácticamente para prevenir el sangrado a pesar de que la evidencia de su utilidad sea escasa. Múltiples estudios en adultos, niños y neonatos muestran respectivamente que el número de plaquetas no tiene una correlación clara con el riesgo de sangrado, dificultando establecer un umbral de tratamiento para la transfusión de plaquetas de modo

Tabla 2 Umbrales de hemoglobina (g/dL) sugeridos para transfusión de hematíes en neonatos prematuros por distintas guías internacionales

| Edad posnatal | British Committee for Standards in Haematology 2016 ⁹ | | | Australian National Blood Authority 2016 ³⁰ | | Canadian Blood Services 2017 ³¹ | |
|---------------|--|------------------------|--------------------|--|-------------------------|---|-------------------------|
| | VM | O ₂ , NIPPV | SIN O ₂ | Soporte respiratorio (VM, CPAP, alto flujo, O ₂) | No soporte respiratorio | Soporte respiratorio (FiO ₂ >25% o VM) | No soporte respiratorio |
| 24 h | < 12 | < 12 | < 10 | | | | |
| Semana 1 | < 12 | < 10 | < 10 | 11-13 | 10-12 | 11,5 | 10 |
| Semana 2 | < 10 | < 9,5 | < 7,5* | 10-12,5 | 8,5-11 | 10 | 8,5 |
| Semana 3 | < 10 | < 8,5 | < 7,5* | 8,5-11 | 7-10 | 8,5 | 7,5 |

* Se acepta 8,5 g/dL dependiendo de situación clínica. CPAP: Presión Positiva Continua de las Vías Respiratorias en inglés; h: horas; NIPPV: Ventilación Nasal con Presión Positiva Intermitente; VM: ventilación mecánica.

profiláctico³³. Es más, no hay evidencia de que la transfusión profiláctica de plaquetas disminuya el riesgo de sangrado y sí de las importantes complicaciones y efectos secundarios que conllevan.

Fisiopatología. La producción de plaquetas, la función de las plaquetas, la hemostasia o incluso el sangrado se gestionan de modo distinto en el RNPT, el RNAT o el adulto³⁴. La megacariopoyesis es el proceso que lleva a la producción de plaquetas. En los últimos 20 años se han identificado varias diferencias biológicas importantes en la megacariopoyesis del RN y del adulto. En primer lugar, las concentraciones de trombopoyetina son significativamente más elevadas en el RN que en el adulto. Los precursores de los megacariocitos (MK) en el RN tienen un potencial proliferativo mayor que en el adulto, generando hasta 10 veces más colonias de MK. Estos MK neonatales son de menor tamaño y con una ploidía mucho más baja, es decir, cada MK en el RN se divide en un menor número de plaquetas y más pequeñas que en el adulto. De ese modo se compensa el número de plaquetas, resultando en un valor similar al del adulto. En situación de trombocitopenia el adulto puede incrementar tanto el tamaño como el número y la ploidía de los MK. En cambio, el RN tan solo puede aumentar el número. Al evaluar la agregación plaquetaria en el RNAT, se ha observado una hiporreactividad *in vitro* a distintos agonistas plaquetarios que no se correlaciona clínicamente con una hemostasia alterada. De hecho, estudios de hemostasia primaria y estudios de función plaquetaria (PFA-100) han demostrado que los tiempos de sangrado en RN sanos son significativamente más cortos que en el adulto.

En resumen, el sistema hemostático en el RN, e incluso en el RNPT, comparado con el del adulto son significativamente distintos, pero cuidadosamente balanceados para evitar los sangrados. Las transfusiones de plaquetas que administramos a los RN, independientemente de su edad gestacional, son de donantes adultos y se desconoce cómo pueden afectar al sistema hemostático del RN.

Transfusión profiláctica de plaquetas

La definición del umbral de trombocitopenia clínicamente significativa basada únicamente en el recuento de

plaquetas no tiene en cuenta factores como la función plaquetaria o la capacidad de producción en respuesta a una trombocitopenia. La evidencia clínica que nos ayude a definir dichos umbrales es muy escasa.

En el 2019, los investigadores del estudio PlaNeT-2 compararon dos umbrales de transfusión, 25.000/ μ L y 50.000/ μ L, en RNPT nacidos con menos de 34 semanas de gestación. El objetivo principal de muerte o sangrado grave obtuvo una incidencia significativamente mayor en el grupo cuyo umbral estaba en 50.000/ μ L comparado con el del umbral en 25.000/ μ L. Además, encontraron una mayor incidencia de DBP en el grupo del umbral más alto, fortaleciendo la recomendación de usar el umbral de 25.000/ μ L en niños RNPT³⁵.

Un subanálisis del estudio PlaNeT-2 estudió el riesgo de muerte o sangrado grave en los pacientes con alto o bajo riesgo de sangrado incluidos en el estudio. Independientemente del riesgo de sangrado, los pacientes tenían mejor pronóstico cuando el umbral utilizado era de 25.000/ μ L, siendo los de alto riesgo los más beneficiados³⁶.

Otras propiedades de las plaquetas

El papel de las plaquetas en la inflamación y la respuesta inmune es un área de investigación muy activa desde hace unos años. Las plaquetas producen diversas citoquinas y moléculas proinflamatorias (interleuquina 1 b, CD40L, entre otras) que facilitan la interacción entre plaquetas y leucocitos. También actúan como centinelas reconociendo microorganismos invasores ligando su actividad hemostática con la inmunidad innata³⁷.

Estas y muchas otras funciones inmunitarias de las plaquetas hacen que la trombocitopenia no solo tenga impacto en la hemostasia, si no que potencialmente también lo tenga en el sistema inmunitario. Queda por determinar el impacto que pueda tener una transfusión de plaquetas de donante adulto en el sistema inmunitario e inflamatorio del RNPT.

Recomendaciones

Valorar correctamente el riesgo de sangrado integrando la situación clínica y analítica, no considerando únicamente la cifra de plaquetas parece el camino más acertado para

Tabla 3 Definición de coagulopatía en el niño prematuro y a término, al nacer (A) y durante los primeros tres meses de vida (B) según el Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Coagulación de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) y Fibrinógeno

| (A) Edad gestacional al nacer (semanas) | TP, límite superior (s) | TTPa, límite superior (s) | Fibrinógeno, límite inferior (mg/dL) |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| < 28 | > 21 | > 64 | < 71 |
| 28-34 | > 21 | > 57 | < 87 |
| 30-36 | > 16 | > 79 | < 150 |
| ≥ 37 | > 16 | > 55 | < 167 |
| (B) Edad gestacional al nacer (días) | TP, límite superior (s) | TTPa, límite superior (s) | Fibrinógeno, límite inferior (mg/dL) |
| <i>30-36 SG y edad postnatal</i> | | | |
| 5 | > 15 | > 74 | < 160 |
| 30 | > 14 | > 62 | < 150 |
| 90 | > 15 | > 51 | < 150 |
| <i>≥ 37 SG y edad postnatal</i> | | | |
| 5 | > 15 | > 60 | < 162 |
| 30 | > 14 | > 55 | < 162 |
| 90 | > 14 | > 50 | < 150 |

Tabla adaptada de Andrew et al.⁴⁰.

SG: semanas de gestación.

Tabla 4 Recomendaciones para la práctica clínica

Concentrado de hematíes

- El mejor tratamiento de la anemia de la prematuridad es la prevención (tabla 1):
 - Pinzamiento tardío del cordón
 - Reducción del número de extracciones
 - Uso de guías clínicas restrictivas y adaptadas a cada UCIN
 - La decisión de transfundir debe ser individualizada y teniendo en cuenta el contexto clínico además del analítico (tabla 2).
 - Una recomendación, basándonos en las guías mencionadas, sobre los umbrales para transfundir RNPT puede ser:

| | FiO ₂ >0,25 o soporte respiratorio invasivo o no invasivo | No soporte respiratorio |
|------------------|--|-------------------------|
| Semana de vida 1 | 12 | 10 |
| Semana de vida 2 | 10 | 8,5 |
| Semana de vida 3 | 9 | 7,5 |

Plaquetas

- En caso de trombocitopenia y sangrado activo la transfusión es obligada.
- La transfusión profiláctica tiene que ir precedida de una valoración clínica y analítica individualizada del riesgo de sangrado.
- En los prematuros de muy bajo peso sin sangrado activo ni riesgos añadidos es razonable usar un umbral de 25.000/ μ L.
- En caso de trombocitopenia aloimmune o previo a una cirugía muchos autores elevan el umbral hasta 50.000/ μ L.

Plasma Fresco Congelado (PFC)

- Los valores de TP, TTPa o fibrinógeno tienen que ser valorados según edad gestacional y días de vida (tabla 3).
- El uso de PFC se recomienda en pacientes con coagulopatía y sangrado activo, en pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada y en aquellos déficits de factor que no dispongan de tratamiento con el factor específico.

RNPT: recién nacidos prematuros; TP: Tiempo de Protrombina; TTPa: Tiempo de Coagulación de Tromboplastina Parcial Activada; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

valorar el riesgo de sangrado en cada paciente y de esta manera, decidir la necesidad o no de intervenir mediante la transfusión.

Con la evidencia clínica actual y tras evaluar individualmente el riesgo de cada paciente, parece razonable

optar por una estrategia de transfundir a RNPT de muy bajo peso sin sangrado activo utilizando como umbral 25.000/ μ L. En casos de trombocitopenia aloimmune o previo a una cirugía muchos autores recomiendan umbrales más altos. Habitualmente, se administran entre 10 y 15

mL/kg para conseguir aumentar el recuento plaquetario en 50-100.000/ μ L.

Transfusión de plasma fresco congelado

El Plasma Fresco Congelado (PFC) se usa habitualmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y en particular en los neonatos gravemente enfermos. Las marcadas variaciones en los valores normales de las proteínas de la coagulación según la edad gestacional y los días de vida hacen que el diagnóstico de coagulopatía sea particularmente difícil³⁸. Si a esto añadimos que las pruebas de coagulación estándar tienen muy mala correlación con el riesgo de sangrado, no es de sorprender que las guías actuales basen sus recomendaciones en evidencia clínica de muy baja calidad y ello contribuya al alto uso inapropiado de PFC en neonatología³⁹.

La escasa evidencia actual recomienda el uso de PFC en pacientes con coagulopatía (valorada según edad gestacional y días de vida) (tabla 3)⁴⁰ y sangrado activo, en pacientes con coagulación intravascular diseminada y en déficits congénitos de factores que no dispongan de factor específico. No se recomiendan las pruebas de coagulación rutinarias en el RNPT. Se administran habitualmente 10-15 mL/kg en una transfusión de PFC.

Conclusiones

Quedan reflejadas en la tabla 4.

Financiación

Este trabajo se realizó con el soporte de la Sociedad Española de Neonatología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ree IMC, Lopriore E. Updates in Neonatal Hematology: Causes, Risk Factors, and Management of Anemia and Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:521–32.
2. Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol.* 2012;36:244–7.
3. Luban NLC. Neonatal red blood cell transfusions. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:533–6.
4. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD000512.
5. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology.* 2018;114:7–16.
6. Jani P, Balegarvirupakshappa K, Moore JE, Badawi N, Tracy M. Regional Oxygenation and Perfusion Monitoring to Optimize Neonatal Packed Red Blood Cell Transfusion Practices: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2022;36:27–47.
7. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and Red Blood Cell Transfusions, Cerebral Oxygenation,

- Brain Injury and Development, and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9:644462.
8. Bonastre-Blanco E, Thió-Lluch M, Monfort-Carretero L. Anemia neonatal. *An Pediatría Contin.* 2010;8:73–80.
9. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175:784–828.
10. von Lindern JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:195–202.
11. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology.* 2014;106:245–53.
12. Lopriore E. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 2019;36:S37–40.
13. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, Díaz-Rossello JL, Duley L, Aziz K, et al. International liaison committee on resuscitation neonatal life support task force. Umbilical Cord Management for Newborns < 34 Weeks' Gestation: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2021;147:e20200576.
14. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175:e210102.
15. Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao SC, Kabra N. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:572–80.
16. Juul SE, Vu PT, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, et al. Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial Consortium, Effect of High-Dose Erythropoietin on Blood Transfusions in Extremely Low Gestational Age Neonates: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174:933–43.
17. Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C, Dame C. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139:e20164317.
18. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2012;158:370–85.
19. Del Vecchio A, Franco C, Petrillo F, D'Amato G. Neonatal Transfusion Practice: When do Neonates Need Red Blood Cells or Platelets? *Am J Perinatol.* 2016;33:1079–84.
20. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383:2639–51.
21. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016;315:889–97.
22. Bell EF, Strauss R, Widness JA, Mahoney L, Mock D, Seward V, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115:1685–91.
23. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol.* 2011;17:347–67.
24. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman M, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149:301–7.
25. Ibrahim M, Ho SKY, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:122–30.

26. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207–13.
27. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:560–70.
28. Baer VL, Henry E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion*. 2011;51:264–9.
29. Aucott S, Maheshwari A. To transfuse or not transfuse a premature infant: the new complex question. *J Perinatol*. 2019;39:351–3.
30. Australian National Blood Authority. Patient blood management guidelines: module 6 neonatal and paediatrics. 2016 [consultado Mar 2021]. Disponible en: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6>.
31. Lau W. Chapter 13: neonatal and pediatrics transfusion. En: Canadian Blood services, clinical guide to transfusion.; 2017 [consultado Mar 2021]. Disponible en: <https://professionaleseducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>.
32. Henry E. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42:483–97.
33. Fustolo-Gunnink SF, Roehr CC, Lieberman L, Christensen RD, Van Der Bom JG, Dame C, et al. Platelet and red cell transfusions for neonates: lifesavers or Trojan horses? *Expert Rev Hematol*. 2019;12:797–800.
34. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in Neonatal Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med*. 2021;41:15–34.
35. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med*. 2019;380:242–51.
36. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, Van Klaveren D, Stanworth SJ, Curley A, Onland W, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood*. 2019;134:2354–60.
37. Del Vecchio A, Motta M, Romagnoli C. Neonatal Platelet Function. *Clin Perinatol*. 2015;42:625–38.
38. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol*. 2013;160:421–33.
39. Motta M, Vecchio A Del, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. *Clin Perinatol*. 2015;42:639–50.
40. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988;72:1651–7.