



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR  
DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO  
Y SU RELACIÓN CON LA TRANSFUSIÓN  
DE CONCENTRADO DE HEMATÍES**

BEATRIZ CURTO SIMÓN

Salamanca, 2017





**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**Hemorragia intraventricular del recién nacido prematuro  
y su relación con la transfusión de concentrado de hematíes**

Presentada por

Beatriz Curto Simón

Para optar al Grado de

Doctor por la Universidad de Salamanca

Directora

Dra. María José Sánchez Ledesma



**María José Sanchez Ledesma**, Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

Certifica:

Que la Tesis Doctoral titulada “Hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro y su relación con la transfusión de concentrado de hematíes” y de la que es autora Doña Beatriz Curto Simón bajo mi dirección, cumple las condiciones exigidas para que pueda optar al Grado de Doctor.

Y que así conste firmo el siguiente certificado.

En Salamanca, mayo 2017.

Dra. María José Sánchez Ledesma



**D. Francisco S. Lozano** Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

Certifica:

Que la Tesis Doctoral titulada “Hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro y su relación con la transfusión de concentrado de hematíes” y de la que es autora Doña Beatriz Curto Simón, cumple las condiciones exigidas para que pueda optar al Grado de Doctor.

Y que así conste firmo el siguiente certificado.

En Salamanca, mayo 2017.

Prof. Dr. Francisco Lozano Sánchez





## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet, en especial a la Unidad de Neonatología, donde he aprendido a ser Peditra y Neonatóloga. A mis compañeros por ser maestros y amigos.

En segundo lugar, a todos aquellos que desde la distancia han hecho posible el desarrollo de este proyecto; María José Ledesma, profesora del departamento de cirugía de la Universidad de Salamanca y Javier Arce, amigo y colaborador en este trabajo.

A mis padres, por haber insistido durante estos años.

Por último, a los pequeños pacientes, por recordarme cada día que el esfuerzo merece la pena.

A Javier, siempre.



# ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	15
1. INTRODUCCIÓN .....	19
1.1 Aproximación a la hemorragia intraventricular del recién nacido prematuro.....	21
1.1.1 Concepto y epidemiología .....	21
1.1.2 Factores causales.....	21
1.1.3 Clasificación.....	27
1.1.4 Clínica .....	30
1.1.5 Diagnóstico .....	30
1.1.6 Prevención y tratamiento .....	32
1.1.7 Complicaciones.....	34
1.1.7.1 Infarto isquémico hemorrágico .....	34
1.1.7.2 Hidrocefalia posthemorrágica .....	35
1.1.7.3 Leucomalacia periventricular.....	41
1.1.7.4 Hemorragia cerebelosa.....	42
1.1.8 Pronóstico.....	43
1.2 Retos en el manejo de la hemorragia intraventricular postnatal .....	44
1.2.1 Predisposición genética.....	44
1.2.2 Manejo de la hidrocefalia posthemorrágica.....	44
1.2.3 Relación con la transfusión de concentrado de hematíes.....	45
2. OBJETIVOS .....	57
2.1 Objetivo general .....	59
2.2 Objetivos específicos.....	59

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
3.1 Diseño .....	63
3.2 Selección de pacientes.....	63
3.3 Metodología .....	64
3.3.1 Variables.....	64
3.3.2 Análisis de variables y justificación.....	66
3.3.2 Análisis estadístico.....	75
3.3.4 Conflicto de intereses.....	76
4. RESULTADOS .....	77
4.1 Análisis descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas.....	79
4.2 Análisis descriptivo de las variables cuantitativas dicotómicas.....	84
4.3 Análisis descriptivo de las variables cuantitativas politómicas.....	85
4.4 Comparaciones de variables dicotómicas frente a HIV .....	85
4.5 Comparaciones de variables politómicas frente a HIV.....	87
4.6 Regresión logística binaria.....	89
4.6.1 Hemorragia intraventricular.....	89
4.6.2 Hemorragia intraventricular grado I y II.....	91
4.6.3 Hemorragia intraventricular grado III y IV.....	91
4.6.4 Progresión de la hemorragia con la transfusión.....	92
4.6.5 Hemorragia intraventricular y mortalidad.....	93
5. DISCUSIÓN .....	95
5.1 Epidemiología .....	97
5.2 Complicacione.....	98
5.3 Otros factores de riesgo frente a HIV.....	100
5.4 Momento de prescripción de transfusión de hematíes .....	101
5.5 Dificultades y limitaciones.....	109

6. CONCLUSIONES .....	111
7. BIBLIOGRAFÍA.....	115
8. ANEXOS.....	137



## ABREVIATURAS

AP	Actividad de protrombina
ASM	Administración de sulfato de magnesio
CID	Coagulación intravascular diseminada
CH	Concentrado de hematíes
CMV	Citomegalovirus
CO <sub>2</sub>	Carbónico
COAM	Corioamnionitis
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
d	Días
DAP	Ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
EPO	Eritropoyetina
EXT	Éxitus
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
g.l.	Grados de libertad
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
Hb F	Hemoglobina F
HIV	Hemorragia intraventricular
HPH	Hidrocefalia posthemorrágica
Hto	Hematocrito
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IHD	Inestabilidad hemodinámica
IHPV	Infarto isquémico hemorrágico periventricular
IL	Interleukina
INR	Razón normalizada internacional
Kcal	Kilocaloría
Kg	Kilogramo
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Lpm	Litros por minuto
LPV	Leucomalacia periventricular
MG	Matriz germinal

MPCC	Maduración prenatal con corticoides
n	Número
NEC	Enterocolitis necrosante
NIRS	Espectroscopia cercana al infrarrojo
MAP	Presión media en la vía aérea
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
O <sub>2</sub>	Oxígeno
OR	Odds Ratio
PCF	Plasma fresco congelado
PEEP	Presión positiva espiratoria
PRN	Peso recién nacido
RM	Resonancia magnética
RN	Recién nacido
RNEBP	Recién nacido extremado bajo peso
RNMBP	Recién nacido de muy bajo peso
RNPT	Recién nacido pretérmino
RR	Riesgo relativo
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SEG	Semanas de edad gestacional
Sem	Semanas
SEPRE	Sepsis precoz
SSF	Suero salino fisiológico
SURF	Surfactante
SX	Sexo
TADR	Tratamiento con adrenalina
TC	Tomografía computerizada
TDOB	Tratamiento con dobutamina
TF	Transfontanelar
TH	Transfusión de hematíes
TIH	Transporte interhospitalario
TP	Tiempo de trombina
TP	Transfusión de plaquetas
TPFC	Transfusión de plasma fresco congelado
tto	Tratamiento
TTP	Tiempo de tromboplastina
UCI N	Uci neonatal
VAFO	Ventilación de alta frecuencia por oscilación diafragmática



VLD	Ventrículo lateral derecho
VLI	Ventrículo lateral izquierdo
VM	Ventilación mecánica
VMC	Ventilación mecánica convencional
VNI	Ventilación no invasiva
$\chi^2$	Chi cuadrado



**1.**

**INTRODUCCIÓN**



## **1.1. APROXIMACIÓN A LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO**

### 1.1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

De todos los tipos de hemorragia cerebral, la hemorragia intraventricular (HIV) es la más común en los recién nacidos prematuros (RNPT) y es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. El impacto negativo que tiene sobre el neurodesarrollo no se debe sólo a la lesión cerebral generada por la propia hemorragia, sino también a sus complicaciones (infarto isquémico hemorrágico periventricular e hidrocefalia posthemorrágica) y su frecuente asociación a hemorragia cerebelosa y leucomalacia periventricular<sup>1,2</sup>.

La incidencia de la HIV en RNPT de muy bajo peso (<1500g) ha caído desde el 40-50%, a principios de 1980, al 20% a finales de la misma década. Aun así, la incidencia total se ha mantenido constante en los últimos 20 años debido al aumento de supervivencia de los RNPT de extremado bajo peso (<1000g)<sup>3</sup>. En concreto, en la última década, ha aumentado la incidencia de nacimientos de RNPT de peso al nacimiento <750g en los que encontramos HIV en hasta el 45%, siendo severas en el 35% de los casos<sup>1</sup>.

### 1.1.2. FACTORES CAUSALES

En el desarrollo de la HIV influyen múltiples factores; localización anatómica de la matriz germinal, inmadurez vascular, inmadurez de la reactividad cerebral, factores hemodinámicos, inflamatorios, genéticos, hematológicos, metabólicos y ambientales (Figura 2).

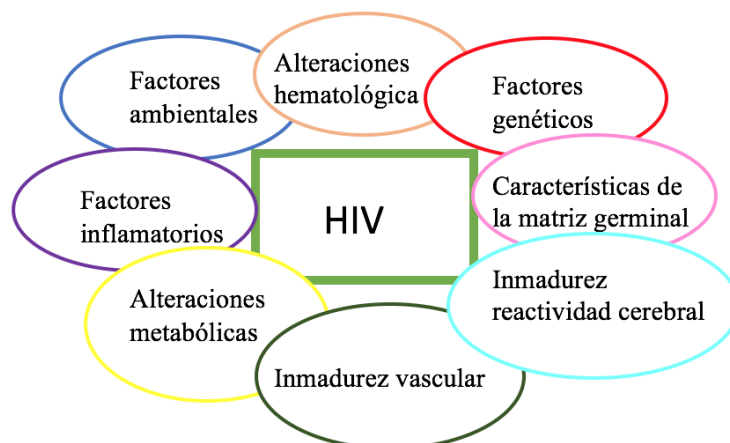


Figura 2. Factores etiológicos de la HIV.

### **Matriz germinal**

La matriz germinal (MG) es un tejido a partir del cual se formarán las futuras células neuronales y gliales, por lo que está muy vascularizada para cubrir las altas necesidades metabólicas de estas células en desarrollo. La MG rodea el sistema periventricular del feto y va involucionando gradualmente; entre la 24-28 semanas de edad gestacional (SEG) reside a nivel del cuerpo del núcleo caudado, sobre la 28-34 en la cabeza de caudado y núcleo talamoestriado y desaparece sobre la 36 SEG<sup>4</sup>. Esto también explica porque la incidencia de HIV aumenta al disminuir la edad gestacional.

### **Inmadurez vascular**

Los vasos que irrigan la MG son de gran calibre, irregulares, con una pared fina, inmadura y frágil. Estos vasos carecen de los componentes tradicionales de la barrera hematoencefálica: pericitos perivascuales, unión endotelial y proteínas de la membrana basal<sup>1</sup>. La MG está sobre una zona arterial y está conectada al sistema venoso de galeno. Entre las 24 y 28 SEG hay pocos vasos a nivel cortical por lo que el sistema venoso de galeno recibe la mayor parte del drenaje

venoso cerebral. Esto explica por qué es susceptible tanto a la isquemia-reperusión arterial como a los fenómenos de congestión venosa<sup>4</sup>. Además, los prematuros tienen peor autorregulación del flujo cerebral que los niños nacidos a término, por lo que cualquier pequeño cambio en la tensión arterial implica ese mismo cambio en el flujo cerebral y, por lo tanto, de los vasos que forman parte de la matriz germinal (Figura 1).

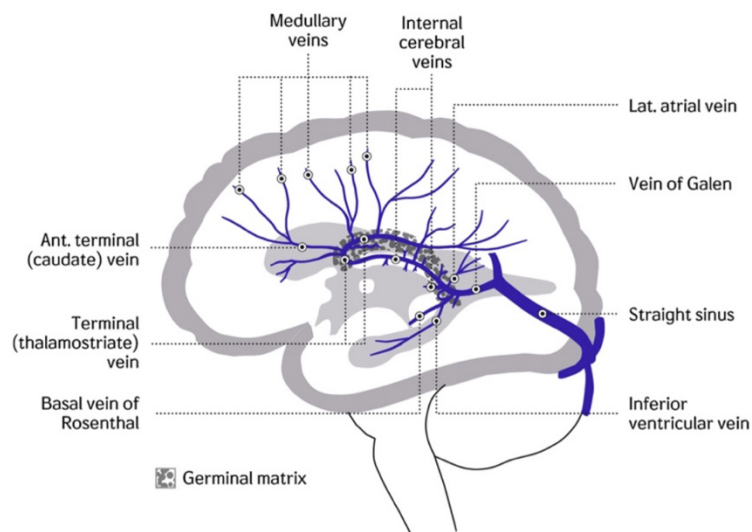


Figura 1. Vascularización de la matriz germinal<sup>4</sup>.

### Inmadurez de la reactividad cerebral

La vasorreactividad cerebral y los mecanismos de autorregulación están poco desarrollados y son más inmaduros cuanto menor es la edad gestacional. Existe asociación entre la vasodilatación producida por la hipercapnia y la HIV<sup>5</sup>, también la hiperoxia desempeña un papel importante en la reactividad cerebral pero menor que elevaciones de CO<sub>2</sub><sup>6</sup>.

*Linder et al.* describen una menor presión arterial de CO<sub>2</sub> durante la primera semana de vida como factor protector frente a HIV, aunque estos niveles más bajos se han asociado con mayor riesgo de leucomalacia y peor pronóstico neurológico<sup>7</sup>. En un estudio realizado por

*Thome et al.* no se encuentran diferencias comparando el neurodesarrollo en prematuros con valores normales o discretamente elevados de presión arterial de CO<sub>2</sub> durante las primeras 24 horas de vida<sup>8</sup>.

### **Cambios hemodinámicos**

Los RNPT sufren una transición de la vida fetal a la postnatal que causa elevado estrés en el sistema cardiovascular, sobre todo teniendo en cuenta que son niños con una función miocárdica inmadura<sup>9</sup>. La principal causa de este estrés hemodinámico es la interrupción brusca de la circulación placentaria al nacer. La placenta recibe el 30-50% del gasto cardiaco y su interrupción supone un rápido aumento de las resistencias periféricas y, por lo tanto, aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo. A su vez, existe también un aumento en la precarga del ventrículo izquierdo debido a la persistencia del ductus arterioso (DAP). El aumento de la postcarga se ha asociado con HIV en los prematuros y el aumento de la precarga origina aumento de la presión venosa central y por lo tanto de la presión venosa cerebral con el consiguiente aumento del riesgo de HIV<sup>9</sup>; por este motivo se recomienda retrasar el pinzamiento del cordón umbilical<sup>10</sup>.

Definimos hipotensión arterial como aquella que no es suficiente para mantener una adecuada entrega de nutrientes y oxígeno a los tejidos. Sus límites no están claros en neonatología, aunque existe unanimidad en la necesidad de tratar en caso que exista evidencia clínica (relleno capilar enlentecido, coloración cutánea, aumento de la frecuencia cardiaca, oliguria) y/o analítica (elevación de lactato sérico y acidosis)<sup>10</sup>. Cambios rápidos de la presión vascular sistémica suponen cambios rápidos de la presión venosa cerebral que se relaciona directamente con aumento de HIV. Por esto es importante saber cuándo tratar o no la inestabilidad hemodinámica y evitar administrar infusión rápida de líquidos. La elevación rápida de presión sistémica produce aumento del flujo venoso cerebral y, por lo tanto, riesgo de HIV.



No debemos olvidar la implicación del DAP en el desarrollo de HIV. La persistencia de un ductus hemodinámicamente significativo se asocia con múltiples resultados adversos como la enterocolitis necrosante, HIV, hemorragia pulmonar, patología pulmonar y muerte<sup>11</sup>.

Se han planteado múltiples estudios para determinar la relación entre el flujo en vena cava superior en las primeras 24 horas de vida y el desarrollo de HIV<sup>12</sup>.

### **Alteraciones hematológicas**

Se ha descrito relación de la HIV con tiempo de protrombina alargado, baja actividad de protrombina, trombopenia y alteración de la función plaquetaria. Es frecuente encontrar alteración de la coagulación en estos niños durante los primeros días de vida, por lo que es difícil definir el papel concreto de la alteración hematológica en la hemorragia de la matriz germinal<sup>4</sup>.

Se ha planteado el papel protector de la heparina en el desarrollo de HIV sin llegar a encontrar relación<sup>13</sup>. También se ha estudiado el uso de antitrombina con el mismo resultado<sup>14</sup>.

Evitar la transfusión de concentrados de hematíes durante los primeros días de vida disminuye la incidencia de HIV, aunque son necesarios más estudios para determinar si es un factor independiente de riesgo o se asocia al deterioro clínico del paciente<sup>15,16,17</sup>.

### **Factores metabólicos**

La hipernatremia se considera factor de riesgo independiente de HIV en el RNPT. También se considera la asociación con la hipoglucemia, aunque su papel aún no está claro. Se deben evitar sustancias hiperosmolares, por ejemplo, la administración de bicarbonato se asocia a un mayor riesgo de HIV<sup>18</sup>.

### **Factores inflamatorios**

Aún no está claro el papel que juegan las citoquinas (IL) y factores de crecimiento en el desarrollo de la HIV. Hay estudios que apoyan una relación entre infección, IL6, 1, 8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) con la HIV<sup>19</sup>. Se conoce la relación entre el aumento de incidencia de HIV en casos de corioamnionitis materna<sup>20</sup>, lo que apoya que el origen de las citoquinas sea la inflamación e infección placentaria. Las citoquinas producirían daño en el endotelio vascular de la matriz germinal y activarían la producción de óxido nítrico, prostaglandinas y factor de crecimiento endotelial, que a su vez producen dilatación de estos vasos ya dañados y con predisposición anatómica a romperse<sup>21</sup>.

### **Factores genéticos**

Las características anatómicas son las mismas en todos los prematuros, pero no todos desarrollan HIV. Tampoco en todos los casos de HIV se produce infarto isquémico hemorrágico periventricular (IHPV) ni hipertensión endocraneal. Estos son varios de los motivos por los que se sospecha que exista un factor genético que predisponga al sangrado de la matriz germinal y sus complicaciones. Por ejemplo, hay estudios que plantean la asociación de los factores ambientales junto con la mutación del gen del colágeno Col4a1 como causa de hemorragia cerebral severa<sup>22</sup>. Alteraciones en el gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial se han asociado con mayor riesgo de HIV<sup>23</sup>. El polimorfismo rs8192287 de la 3 superóxido dismutasa parece ser factor protector frente a la hemorragia en el RNPT<sup>24</sup>.

Son necesarios más estudios multicéntricos que incluyan la secuenciación del exoma, incluso del genoma completo, ya que la HIV posiblemente sea debida a la alteración de múltiples genes asociados a factores ambientales<sup>25</sup>.

## Factores ambientales

Estímulos dolorosos, desacoplamiento del respirador, administración de cargas de volumen, hipotermia, aspiración de secreciones o cualquier situación que suponga discomfort implican un rápido cambio de tensión arterial y, por lo tanto, del flujo cerebral con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado de la matriz germinal<sup>26,27</sup>.

Se ha descrito la asociación entre las técnicas de reproducción asistida, especialmente fecundación in vitro, y el desarrollo de HIV grado III y IV.<sup>7</sup>

### 1.1.3. CLASIFICACIÓN

Existen dos conocidas clasificaciones de la MG-HIV.

1. Clasificación de Papile en 1978 basada en hallazgos de tomografía axial (Tabla 1). Considera leve el grado I y II, moderado III y severo IV 28.

Tabla 1. Clasificación de Papile<sup>28</sup>.

Grado I	Hemorragia localizada en la matriz germinal.
Grado II	Hemorragia intraventricular que no distiende ventrículo.
Grado III	Hemorragia intraventricular que produce distensión del mismo por sangrado.
Grado IV	Hemorragia parenquimatosa asociada.

2. Clasificación ecográfica de la hemorragia intraventricular y de la matriz germinal de Papile modificada por Volpe's<sup>29</sup> (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Volpe's<sup>29</sup>.

Grado I	Hemorragia localizada en la matriz germinal.
Grado II	Hemorragia que llena menos del 50% del diámetro del ventrículo lateral (Figura 3).
Grado III	Hemorragia que llena más del 50% del diámetro del ventrículo lateral (Figura 4).
Grado IV	Afectación parenquimatosa (Figura 5 y 6).

Debemos conocer la limitación de estas clasificaciones. En primer lugar, no diferencian si el sangrado es uni o bilateral. Papile considera el sangrado parenquimatoso como un grado IV cuando, en los últimos años, se ha visto que es un infarto isquémico hemorrágico producido por el colapso vascular que origina el sangrado en los vasos adyacentes y no tiene en cuenta la extensión del mismo. Tampoco mencionan otras lesiones con importante repercusión en la morbilidad de estos pacientes: daño cerebeloso y leucomalacia periventricular. Está clara la necesidad de una nueva clasificación, pero no hay unanimidad al respecto.



Ecografía transfontanelar de RNPT 26 SEG desde fontanela anterior.

Figura 3. Corte sagital, ventrículo lateral derecho. Se observa sangrado intraventricular.

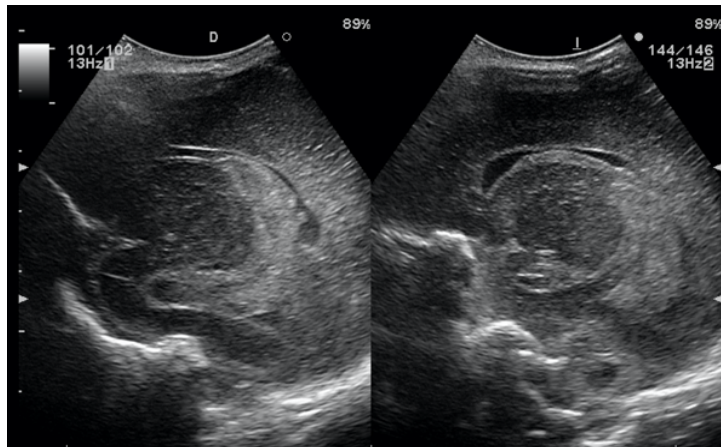


Figura 4. Corte sagital. A la izquierda ventrículo lateral izquierdo (VLI) donde se observa sangrado de la matriz germinal e intraventricular que dilata y ocupa más del 50%. A la derecha ventrículo lateral derecho (VLD) donde se observa hemorragia periventricular e intraventricular que ocupa más del 50%.



Figura 5. Corte coronal. Se observa hemorragia intraventricular de VLI y a nivel de VLD hemorragia parenquimatosa periventricular que comprime discretamente el asta anterior del VLD.



Figura 6. Corte coronal. Se observa imagen de sangrado parenquimatoso a nivel del asta anterior del VLD sin hemorragia intraventricular asociada.

#### 1.1.4 CLÍNICA

La hemorragia intraventricular se puede producir en el periodo prenatal (muy poco frecuente) o postnatal. Normalmente tiene lugar en los primeros 5 días de vida; aproximadamente un 50% tienen lugar el primer día de vida, un 25% el segundo, 15% el tercero y un 10% en los días siguientes. Su desarrollo posterior suele estar debido a cambios bruscos en la presión venosa cerebral<sup>29</sup>.

En este trabajo nos vamos a centrar en la clínica debida a la hemorragia postnatal, ya que es la más frecuente.

- **Silente.** En la mayoría de los casos (hasta el 50%) se encuentra la hemorragia debido a las ecografías transfontanelares (TF) que se hacen de manera rutinaria en prematuros asintomáticos.
- **Intermitente.** Tiene lugar durante horas o días. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran: hipotonía, distrés respiratorio, apneas o movimientos oculares. Hay que tener en cuenta que estos síntomas son inespecíficos y muchos de ellos están presentes en gran parte de los RNPT.
- **Rápido deterioro.** Se desarrolla durante minutos, horas y es muy infrecuente. Entre sus manifestaciones destacan las convulsiones, abombamiento de fontanela, hipotensión junto con acidosis metabólica debido a la rápida anemización, secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), estupor o coma y anomalías de los pares craneales.

#### 1.1.5 DIAGNÓSTICO

El “*gold estándar*” para el diagnóstico de la hemorragia de la matriz germinal durante muchos años ha sido la ultrasonografía.

La **ecografía transfontanelar** tiene múltiples ventajas: su alta sensibilidad, se utiliza de forma rápida, es inocua y se puede repetir tantas veces como sea necesario ya que no supone radiación. Se realiza a la cabecera del paciente lo que evita traslado de niños en muchas ocasiones inestables y es un recurso económico. Como desventaja debemos tener en cuenta la dificultad para acceder a algunas zonas (por ejemplo, fosa posterior o ciertas zonas de parénquima), la variabilidad interobservador y su baja especificidad.

Con el estudio ecográfico exploramos el contenido intracraneal en escala de grises. Normalmente se realiza a través de la fontanela anterior, aunque también se puede emplear la posterior, ventana temporal o mastoidea para observar mejor la fosa posterior. Se utiliza el plano coronal y sagital.

El estudio básico se puede ampliar con el Doppler color y Doppler pulsado, mediante los cuales se pueden medir flujos venosos para valorar hemodinamia cerebral. Actualmente se mide la resistencia vascular en la arteria cerebral media o pericallosa para valorar signos de hipertensión endocraneal<sup>30</sup>.

Como hemos comentado en el apartado anterior, la HIV en la mayoría de los casos cursa de manera asintomática, lo que hace fundamental la implantación de un método de despistaje en prematuros, especialmente en los menores de 30 SEG.

Existe mucha variabilidad en los protocolos de *screening* de HIV mediante ecografía según centros. El más consensuado es el publicado por el Comité de Estándares de la Academia Americana de Neurología que recomienda la realización de ecografía TF<sup>31</sup>:

- En los prematuros menores de 30 SEG a los siete y repetir a los 14 días de vida, ya que en la mayoría de los casos el desarrollo de la hemorragia es silente. Se recomienda realizar la primera ecografía a las 72 horas de vida.

- Si no se encuentra alteración, realizar un último control entre la 36 y 40 SEG.
- Si se encuentran cambios respecto a controles previos, realizar seguimiento ecográfico según evolución.
- Siempre que existan signos, síntomas o factores de riesgo de HIV.
- En los recién nacidos entre 30-34 SEG realizar en caso de sospecha de sangrado.

Un estudio realizado por *Kaeppler et al.*<sup>32</sup> concluye que con una ecografía normal realizada entre los 4 y 10 días de vida, es muy poco probable que se encuentren cambios significativos en controles posteriores.

**Tomografía computerizada (TC).** Ha quedado en desuso para el diagnóstico de la HIV, dado que requiere transporte del paciente y además supone la exposición a radiación ionizante.

**Resonancia magnética (RM).** Se han planteado varios estudios comparando la RM con la ecografía TF y se ha visto que con la ecografía se infradiagnostican lesiones debido a su baja especificidad<sup>33</sup>. Como método de *screening* la RM no es útil ya que implica transporte del paciente, realizar un estudio de larga duración con escasa monitorización del paciente y es de coste elevado.

#### 1.1.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El mecanismo preventivo más eficaz es prevenir el parto prematuro, algo que estamos lejos de conseguir.



Las conductas preventivas actuales son las siguientes:

- Transporte intraútero. Existen diversos estudios que demuestran que los RNPT que nacen en un centro de referencia especializado en la atención de los mismos, desarrollan con menos frecuencia HIV que esos mismos niños que se transportan después del parto<sup>34</sup>.
- Parto. Hay mucha controversia sobre el mecanismo del parto y si existe un aumento de riesgo de HIV en cesárea frente a parto eutócico<sup>35,36</sup>.
- Corticoides antenatales. Varios meta-análisis demuestran la eficacia de la administración de corticoides antenatales en la reducción de la HIV<sup>37</sup>, incluso en casos de corioamnionitis<sup>20</sup>.
- Pinzamiento tardío del cordón umbilical. Existe un gran estrés hemodinámico en el momento del pinzamiento rápido del cordón al nacimiento, ocasionando un aumento de resistencias periféricas y por consiguiente de la precarga y postcarga del ventrículo izquierdo con aumento del riesgo de sangrado. El pinzamiento tardío de 30 a 120 segundos o “milking” (se sostiene al niño 20cm por debajo de la placenta y se arrastra el contenido del cordón de la placenta hacia el niño durante dos segundos, se deja rellenar durante otros dos segundos y se repite la operación hasta un total de cuatro veces) ha demostrado disminuir la necesidad de transfusiones y de HIV grado I-II<sup>38,39,40</sup>. No existe suficiente evidencia para recomendar el clampaje tardío en aquellos recién nacidos que precisen reanimación.

No existe tratamiento efectivo una vez se ha producido la HIV. El principal tratamiento es un adecuado manejo clínico asegurando una tensión arterial constante y evitar tanto hipo como hipertensión. Mantener adecuada oxigenación y evitar la hipercapnia, así como asegurar un adecuado aporte de nutrientes.

Se han planteado múltiples intervenciones como la administración profiláctica de Indometacina<sup>41</sup>, Vitamina E<sup>42</sup>, fenobarbital<sup>43</sup>, Vitamina K<sup>44</sup> o Ibuprofeno profiláctico para el cierre precoz del DAP<sup>45</sup>. Ninguna de estas medidas ha demostrado reducción de la incidencia de HIV ni sus efectos a corto y largo plazo<sup>10,11</sup>.

### 1.1.7 COMPLICACIONES

#### 1.1.7.1 *Infarto hemorrágico periventricular*

Es una importante complicación de la HIV ya que supone una elevada morbilidad. Está presente en el 10-15% de los prematuros que desarrollan hemorragia de la matriz germinal y su incidencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional, siendo mayor en los <750g<sup>29</sup>. Puede ser uni o bilateral y frecuentemente es asimétrico. En hasta el 88% de los casos se asocia con hemorragia de la matriz germinal severa ipsilateral (Figura 7). En estudios anatomopatológicos se ha demostrado que en la mayoría de los casos el epéndima está íntegro en el momento agudo y posteriormente se rompe y se produce pencefalia. Estos estudios demuestran que el sangrado de la matriz germinal comprime los vasos medulares adyacentes, produciendo hipoxia-isquemia y posterior infarto hemorrágico en la sustancia blanca periventricular. En estudios con RM se han observado trombos en estos vasos que confirman el origen isquémico de la hemorragia parenquimatosa<sup>46</sup>.



Figura 7. Ecografía TF a través de fontanela anterior, corte coronal. Hemorragia parenquimatosa a nivel de la asta anterior de VLI. Hemorragia intraventricular de VLI. Hiperecogenicidad periventricular derecha sugestiva de IHPV. Dilatación ventricular.

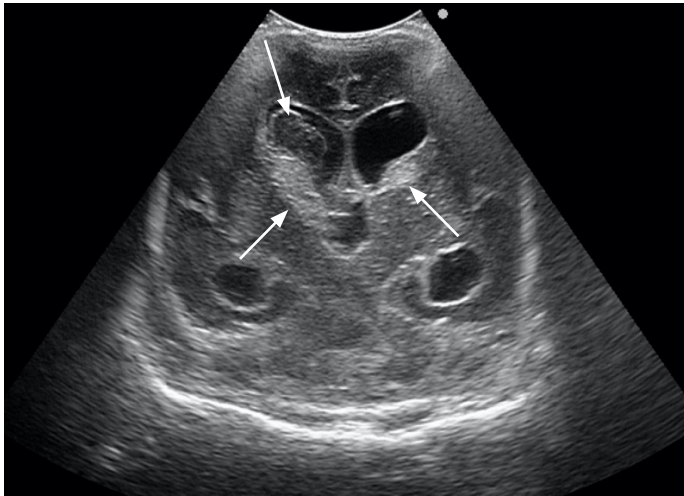


Figura 8. Ecografía TF a través de fontanela anterior, corte coronal. Evolución de hemorragia parenquimatososa a nivel de el asta anterior de VLI de la paciente anterior. Se observa coágulo intraventricular en resolución. Aumento de hemorragia parenquimatososa derecha. Menor ventriculomegalia que en la imagen anterior.

#### 1.1.7.2 *Hidrocefalia posthemorrágica*

La hidrocefalia se debe a un aumento en la presión intracraneal por aumento en la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR) o disminución en su reabsorción. Es importante diferenciar la hidrocefalia posthemorrágica (HPH), de la ventriculomegalia no progresiva donde existe una dilatación ventricular sin signos de hipertensión, y se puede encontrar hasta en un 25% de los casos de HIV.

La hidrocefalia posthemorrágica se debe a la alteración del equilibrio entre producción y reabsorción de LCR después de un sangrado. Su frecuencia aumenta cuanto mayor es el grado de hemorragia, siendo un 7% en los casos de HIV grado I-II y hasta el 75% en los pacientes con HIV grado III-IV<sup>47</sup>. Existe controversia sobre la incidencia en casos de HIV grado III y IV, ya que se han realizado estudios en los que se compara el desarrollo de RNPT encontrando HPH en un 76% de los pacientes con HIV grado III y en un 53% de aquellos con IHPV<sup>48</sup>.

## ETIOLOGÍA

Por un lado, los factores inflamatorios que se encuentran en el LCR debido al sangrado impedirían la adecuada reabsorción del mismo, por lo que se produce más del que se reabsorbe

dando lugar a un aumento de la presión endocraneal. Se ha postulado el papel de los factores de crecimiento TGF b1 y 2 como productores de tejido cicatricial a nivel de la aracnoides causando obstrucción de los villi encargados de la reabsorción de LCR originando una *hidrocefalia comunicante* tetraventricular. También puede producirse por obstrucción del drenaje por un coágulo de sangre, esto impediría la adecuada circulación del LCR causando *hidrocefalia no comunicante*<sup>6</sup>.

La HPH se puede producir de varias maneras<sup>47</sup>:

- Progresión rápida. Aproximadamente el 10% de los casos.
- Progresión lenta (50%). De éstos un 20% detienen su progresión sin necesitar medidas de derivación y un 30% continúan progresando por lo que precisan derivación ventricular permanente.
- Resolución espontánea (40%). Existen casos en los que, de manera espontánea, cesa la progresión de HPH y no precisan ninguna medida de derivación.
- Progresión tardía. Un 5% desarrollan hidrocefalia de manera lenta al alta, incluso a lo largo del primer año de vida.

Durante muchos años se han buscado medidas para prevenir la hidrocefalia como la realización de punciones lumbares repetidas, inserción intraventricular de agentes fibrinolíticos y el uso de diuréticos como acetazolamida o furosemida. Ninguna de ellas ha demostrado efectividad.

## DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la hidrocefalia juega un papel fundamental el *screening* con ecografía. Es importante realizar controles seriados en los pacientes con HIV para detectar signos de

dilatación ventricular. La hipertensión mantenida produce en primer lugar dilatación ventricular, posteriormente ocupación del espacio extra-axial (amplio en esta edad) y más tarde inicia el crecimiento rápido del perímetro craneal (más de 2cm/semana). Es importante tener en cuenta que la hipertensión mantenida produce daño neuronal por lo que deberíamos diagnosticar la HPH lo antes posible y valorar tratamiento quirúrgico según clínica y hallazgos ecográficos.

- *Clinica*: apneas, abombamiento de fontanela, separación de suturas, aumento de la circulación colateral, incluso ojos en sol poniente.
- *Índice de Levene* mediante ecografía. No hay una medida estándar establecida como normalidad del tamaño ventricular. Uno de los índices más utilizados es el índice ventricular de Levene, que mide la distancia entre la hoz interhemisférica y el borde externo del ventrículo lateral desde la fontanela anterior, en un corte coronal a nivel del agujero de Monro (Figura 9). Un valor mayor al percentil 97+4mm sería indicación de derivación ventricular (Figura 10)<sup>49</sup>.

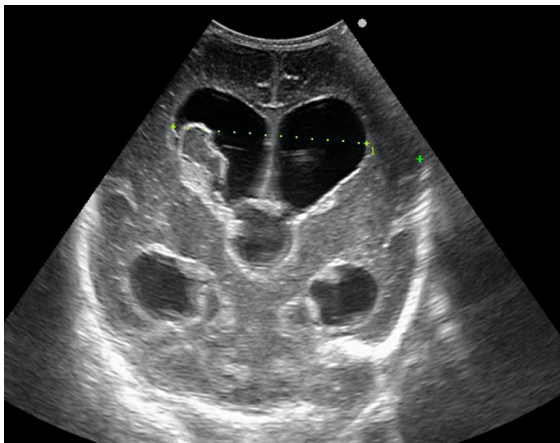


Figura 9. Medición índice de Levene.

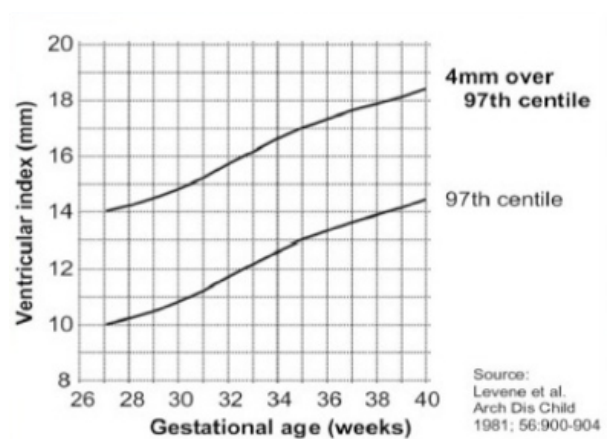


Figura 10. Percentil índice de Levene.

- Otros autores emplean la distancia *caudo-talámica*. La medida se realiza en un corte sagital del ventrículo lateral realizado en ecografía TF a nivel de la hendidura caudo-talámica y va desde esta hasta la pared superior del ventrículo (Figura 11). La hidro-

cefalia produce un redondeamiento de las astas frontales y abombamiento del receso anterior del tercer ventrículo. Cuando el asta anterior empieza a tomar forma curva se puede sospechar un inicio de hipertensión. Se considera normal una distancia menor de 3mm siendo el percentil 95 2mm a las 36 SEG y 3mm a las 40 SEG. Una distancia mayor de 6mm se considera patológica. Según este índice la dilatación es leve si la medida está entre 5-10mm, moderada 10-15mm y grave si es mayor de 15mm<sup>30</sup>.

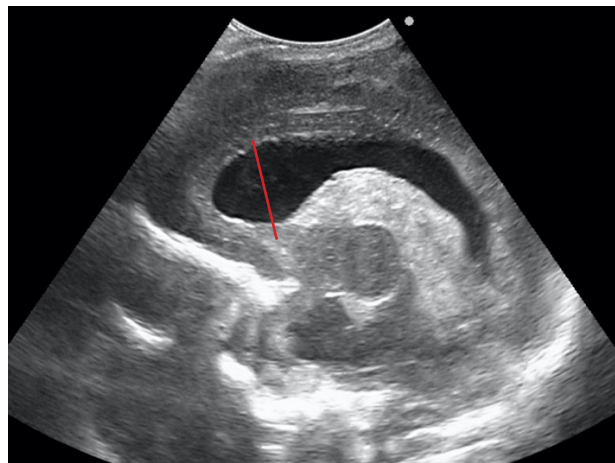


Figura 11. Distancia caudo-talámica en paciente con HIV grado III con dilatación ventricular.

- *Distancia tálamo-occipital* realizada con ecografía TF (Figura 12). Una distancia mayor de 26mm es anormal. Es la medida menos utilizada.

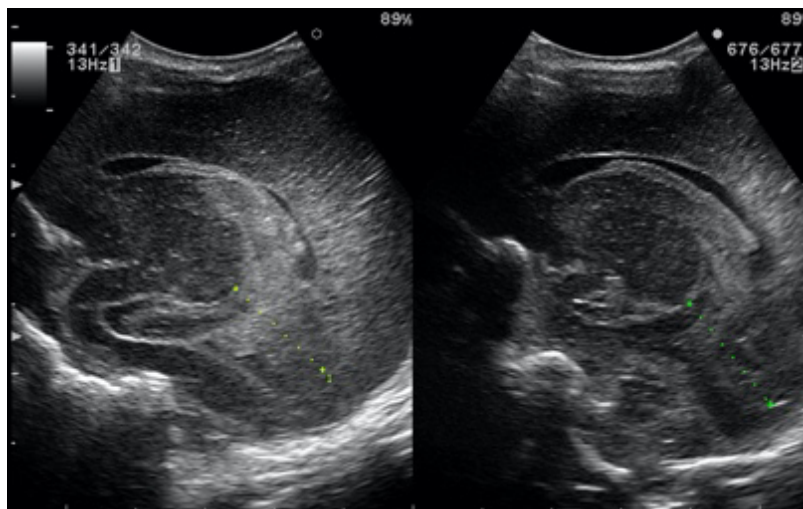


Figura 12. Distancia tálamo-occipital.

- *Índice de resistencia* medido con Doppler en ecografía TF. Relaciona la velocidad de flujo sistólico y diastólico cerebral (Figura 13). Se mide el flujo a nivel de la arteria cerebral media o pericallosa (Figura 14). Un valor de 1 implica que no hay flujo diastólico debido a la hipertensión y apoya la necesidad de derivación ventricular. Lo normal es un valor entre 0,65 y 0,75<sup>50</sup>.

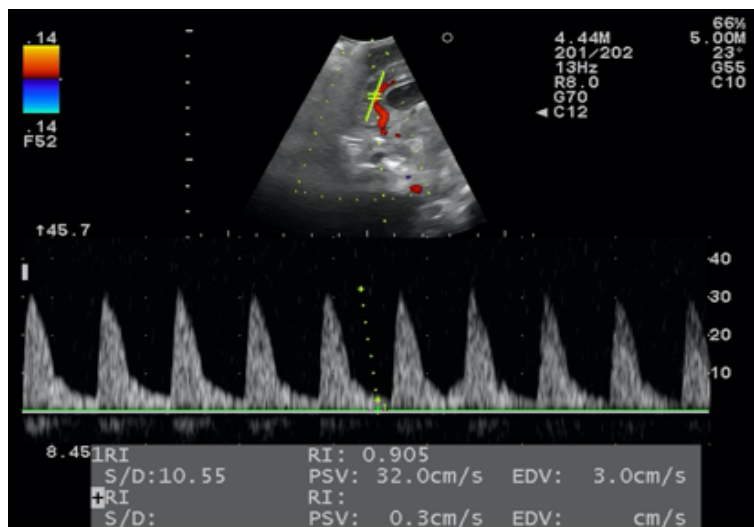


Figura 13. Índice de resistencia.

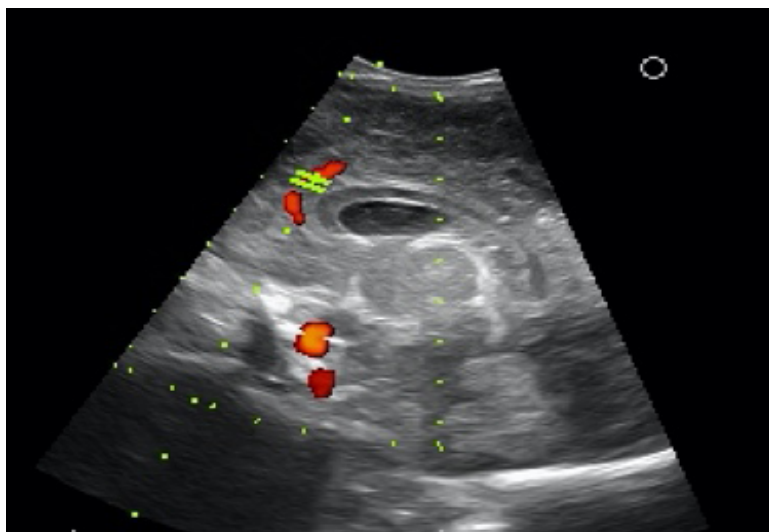


Figura 14. Flujo en arteria pericallosa.

- Mediante ecografía también podemos determinar si la *hidrocefalia es o no comunicante*. Si la dilatación está en el sistema ventricular supratentorial con un cuarto ventrículo normal, estaríamos ante una obstrucción del acueducto de Silvio. Si la dilatación incluye al cuarto ventrículo con ausencia de cisterna magna, la obstrucción está a nivel de los agujeros de salida del cuarto ventrículo. Si hay dilatación de todo el sistema ventricular con cisterna magna normal, la obstrucción será extraventricular. Una dilatación aislada de un único ventrículo indicaría un secuestro del mismo.
- *Espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS)*. Mide la saturación venosa regional de oxígeno y también se ha empleado para determinar la presencia de hidrocefalia<sup>51</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidrocefalia consiste en aliviar la presión intraventricular mediante medidas de derivación de LCR temporal o permanentes. El momento adecuado es un tema controvertido. Se han realizado múltiples estudios para determinar el momento exacto en el que la cirugía mejora los resultados en el desarrollo neurológico de estos pacientes y disminuye la dependencia de una derivación permanente<sup>52,53,54</sup>.

Las medidas de derivación temporal se emplean en aquellos pacientes en los que se piensa que puedan presentar regresión de la hidrocefalia y, por lo tanto, no dependan a largo plazo de una derivación permanente, y en aquellos en los que no esté indicada la colocación de la misma por infección activa o inestabilidad clínica. Se incluyen la realización de punción lumbar (en las hidrocefalias comunicantes) aunque su papel también es controvertido<sup>55</sup>, drenajes externos con su elevado riesgo de infección o drenajes ventriculares con reservorio tipo Ommaya<sup>56</sup>.

Las medidas de derivación definitivas son la válvula de derivación ventrículo peritoneal o ventriculoatrial. Con más frecuencia se emplea la primera<sup>6,57</sup>.



Cada vez se contempla más la opción de realizar ventriculostomía endoscópica en estos pacientes, aunque no hay estudios que demuestren su efectividad por el momento<sup>6,58</sup>.

Se han planteado medidas para intentar prevenir el desarrollo de HPH como la inserción de agentes fibrinolíticos después de realizar un lavado ventricular (DRIFT)<sup>59</sup>. Ninguno de los estudios ha demostrado disminuir la incidencia de HPH ni la mortalidad asociada<sup>60</sup>. Tampoco se ha demostrado que un tipo de cirugía tenga mejores resultados que otros<sup>61</sup>.

### 1.1.7.3 *Leucomalacia periventricular*

La leucomalacia periventricular (LPV) es la forma de afectación de la sustancia blanca en neonatos. Se debe a la necrosis focal periventricular y produce un daño extenso de la sustancia blanca (Figura 15). Está relacionada con el IHPV ya que las dos alteraciones, con frecuencia, ocurren en el mismo paciente lo que hace que nos planteemos si son las dos consecuencia de un mismo proceso patológico. La presencia de LPV se asocia con el desarrollo de parálisis cerebral, alteraciones visuales y discapacidad intelectual.



Figura 15. Ecografía TF de RNPT de 26 SEG, corte coronal. Se observa el inicio de desarrollo de leucomalacia periventricular más evidente en VLI.



Figura 16. Ecografía TF de RNPT 24 SEG. Corte coronal. Ventriculomegalia bilateral con reabsorción de HIV intraventricular. Se observa imagen quística sugestiva de inicio de leucomalacia en asta anterior de VLI.

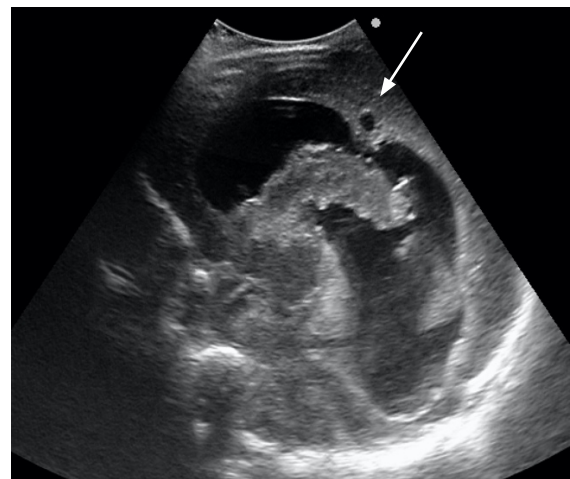


Figura 17. Corte sagital de VLD en mismo paciente. Ventriculomegalia con reabsorción de hemorragia intraventricular y parenquimatosas. Se observa lesión quística periventricular sugestiva de inicio de leucomalacia.

#### 1.1.7.4 Hemorragia Cerebelosa

No es una complicación de la HIV, pero sí comparte factores de riesgo con la hemorragia de la matriz germinal, por eso la incluimos en este trabajo. Su incidencia es de aproximadamente un 3% en los menores de 1500g y se triplica en los menores de 750g lo que sugiere que los RNPT también son propensos a este tipo de hemorragia cerebral. *Limperopoulos et al.* refieren que se asocia a hemorragia HIV en un 77%<sup>62</sup>.

La hemorragia cerebelosa está infradiagnosticada debido al difícil acceso a fosa posterior con ultrasonidos. En un trabajo realizado por *Tawn EW et al.* se detectaron con RM un 10% de los niños estudiados y de estos, sólo en un 23% se habían observado lesiones en la ecografía<sup>63</sup>.

### 1.1.8 PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes es peor cuanto mayor es el grado de hemorragia. La mortalidad en la HIV severa es de hasta el 20%, la morbilidad de estos pacientes es mayor debido al desarrollo de HPH y LPV.

El riesgo de parálisis cerebral aumenta cuanto mayor es el grado de la hemorragia y en casos de necesidad de derivación ventricular por desarrollo de hidrocefalia. El IHPV se asocia con mayor riesgo de desarrollar ceguera, sordera, convulsiones y parálisis cerebral<sup>64</sup>. El desarrollo posterior de ventriculomegalia también se asocia con menor coeficiente intelectual y mayor índice de parálisis cerebral a los cinco y doce años<sup>65,66</sup>.

La mortalidad de los casos de HIV leve es de hasta un 5%. Algunos estudios no han encontrado diferencias en el desarrollo académico, inteligencia, ni comportamiento a los 18 años comparando con RNPT de extremado bajo peso que no desarrollan HIV<sup>67</sup>. Otros como *Bolisetty et al.*<sup>68</sup> observaron que todos los casos de HIV, incluso los grados I-II, tenían más riesgo de desarrollar parálisis cerebral comparado con aquellos que sin HIV.

En los casos en los que se asocia hemorragia cerebelosa se ha encontrado peor pronóstico del esperado sólo por el grado de hemorragia de la matriz germinal. Estos pacientes presentan alteraciones del comportamiento, además de un alto riesgo de desarrollar parálisis cerebral<sup>33</sup>.

La HPH con necesidad de derivación permanente, HIV bilateral, IHPV y peso menor de 700g al nacimiento son los factores que se asocian con peor pronóstico<sup>69</sup>.

## 1.2 RETOS EN EL MANEJO DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

En los últimos años el manejo perinatal ha mejorado mucho disminuyendo las cifras de mortalidad de los RNPT hasta un 20-25% en los menores de 1500 g. Esta cifra se mantiene estable desde 2010 debido al aumento de los partos prematuros, especialmente de los <1000g y su supervivencia, siendo precisamente estos pacientes los que tienen más riesgo de desarrollar HIV (hasta un 45%)<sup>1</sup>. Todo esto hace que la preocupación sobre la prevención de la HIV sea cada vez mayor.

Se han demostrado medidas eficaces en la prevención de la HIV. Aun así persiste una elevada incidencia de HIV, lo que ha llevado a realizar estudios para determinar nuevos factores implicados en el desarrollo de la misma y plantear líneas de mejora en el manejo de estos pacientes.

### 1.2.1 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Se conoce la relación de la alteración genética en factores de la coagulación o de proteínas del colágeno, pero la mayoría de los pacientes que desarrollan esta hemorragia no tienen alterados estos genes. Parece que existe una predisposición genética, que asociada a factores ambientales, condiciona el desarrollo de HIV aunque son necesarios estudios multicéntricos de secuenciación de genoma completo para poder llegar a una conclusión.<sup>25</sup> Incluso se han planteado estudios animales con células madre para evitar el desarrollo de HIV e HPH<sup>70</sup>.

### 1.2.2 MANEJO DE LA HIDROCEFALIA POSTHEMORRÁGICA

Otro reto importante es el manejo de la hidrocefalia posthemorrágica. La hipertensión endocraneal produce un daño importante sobre un cerebro en desarrollo por lo que es importan-

te aliviarla cuanto antes. Por otro lado, estos pacientes pueden desarrollar hidrocefalia que se resuelve espontáneamente, por lo que implantar medidas de derivación definitivas demasiado pronto haría dependientes de las mismas a pacientes que no las necesitan, con las consiguientes complicaciones de la intervención quirúrgica y del posible fallo valvular posterior<sup>52</sup>. Existe además controversia sobre el peso de neonato en el momento de la cirugía<sup>30</sup>. También se han planteado estudios sobre la influencia de las características del LCR en el buen funcionamiento valvular sin encontrar relación estadística. Nuevas técnicas como la ventriculostomía endoscópica están en estudio<sup>53,58</sup>.

### 1.2.3 RELACIÓN CON LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE HEMATÍES

En los últimos años se ha descrito una mayor incidencia en HIV en aquellos RNPT que recibían transfusión de hematíes en la primera semana de vida<sup>17</sup>.

Se ha comentado previamente la relación del pinzamiento tardío de cordón umbilical o “*milking*” con una menor incidencia de HIV. Esto se debe a la mejor adaptación hemodinámica de estos pacientes a la vida extrauterina, pero también a la presencia de un mayor hematocrito al ingreso<sup>39</sup>. Los recién nacidos con mayor hematocrito al ingreso en UCI Neonatal, tienen menor necesidad de transfusiones durante la primera semana de vida.

Se considera anemia durante la primera semana de vida la presencia de un recuento de hematíes menor de 5.000.000 por mm<sup>3</sup>, hematocrito central menor del 45% o hemoglobina menor de 15 g/dl. Si la muestra es de sangre capilar podemos encontrar valores de hematocrito un 10% superior<sup>71</sup>. La necesidad de transfusión de concentrado de hematíes dependerá de la clínica y de la edad gestacional.

Se han planteado múltiples estudios comparando guías de transfusión liberales y restrictivas sin llegar a un consenso. Este campo es fundamental, ya que los RNPT son la población hospitalizada que con mayor frecuencia requiere transfusiones, siendo la transfusión de concentrado de hematíes una práctica muy habitual en las unidades de neonatología<sup>16</sup>. Este punto es clave para determinar el uso de guías más o menos restrictivas con respecto a los límites tolerables de anemia en el RN.

La administración de eritropoyetina (EPO) es controvertida y se emplea para la anemia tardía, no en la primera semana de vida que es a la que se hace referencia en este trabajo buscando su relación con la HIV<sup>72</sup>. También se ha planteado su papel como tratamiento para mejorar el desarrollo neurológico de pacientes con HIV<sup>73</sup>.

El mecanismo por el cual existe riesgo de presentar HIV por transfusión de concentrado de hematíes se podría dividir en varios apartados:

- Momento de prescripción de la transfusión de concentrado de hematíes.
- Enfermedad Injerto contra huésped.
- Administración de sangre de donante adulto.
- Técnica de procesamiento de la sangre donada.
- Almacenamiento.
- Administración de la transfusión.
- Alteración de la oxigenación cerebral durante y tras la transfusión.

### 1.2.3.1 *Momento de prescripción de la transfusión de concentrado de hematíes*

Existe una gran variabilidad entre centros respecto a la prescripción de transfusiones. La implantación de guías de transfusión en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales es fundamental para reducir el número de transfusiones y de exposición a varios donantes<sup>74,75</sup>.

También se pueden cometer errores en la prescripción, tanto del hemoderivado a transfundir como de la cantidad el mismo. Es fundamental minimizar estas situaciones.

### 1.2.3.2 *Enfermedad Injerto contra Huésped*

Aunque los hemoderivados son analizados y procesados para evitar contagiar enfermedades (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, CMV) existe un mínimo riesgo de adquirir otros patógenos.

En adultos se ha descrito lesión pulmonar aguda, reacciones hemolíticas y sepsis asociadas a la transfusión. En esta población la transfusión de concentrado de hematíes aumenta la incidencia de fallo multiorgánico y altera el sistema inmune aumentando el riesgo de infección y tiempo de ingreso hospitalario<sup>76</sup>.

En adultos la transfusión de concentrado de hematíes parece activar células del sistema inmune relacionadas con la inmunomodulación, esto da lugar a una respuesta proinflamatoria e inmunosupresora y un amplio rango de efectos adversos postransfusionales que aumentan la morbimortalidad<sup>77</sup>. Es lógico pensar que la morbilidad neonatal secundaria a las transfusiones de hematíes tenga relación con esta respuesta inmunitaria<sup>78</sup>. *Keir et al.*<sup>79</sup> desarrollaron un estudio en el que determinaron los niveles de citoquinas proinflamatorias y mediadores de la activación endotelial como manifestación de la respuesta inmune postransfusional en prematuros. Observaron un aumento significativo después de la transfusión de IL 1b, IL 8, TNF a y proteína

quimiotáctica de monocitos (MCP-1) relacionados con el aumento de factores de activación endotelial (factor de inhibición de migración de macrófagos y de moléculas solubles de adhesión intracelular). Esta respuesta proinflamatoria podría estar relacionada con la alteración inmunitaria postransfusional y podría explicar el daño que esta transfusión genera al cerebro del RNPT, además de otras morbilidades<sup>80</sup>.

La irradiación del concentrado de hematíes elimina el 99,9% de los leucocitos y se emplea de forma generalizada en las unidades neonatales como intento para disminuir esta respuesta inmune.

#### 1.2.3.3 *Administración de sangre de donante adulto*

La sangre empleada en las transfusiones de hematíes a neonatos se prepara con sangre de donante adulto. Esta sangre se filtra para eliminar la mayor parte posible de leucocitos y, en el caso de los menores de 1500g en nuestro centro, se irradia para minimizar la reacción inmunológica.

Los hematíes adultos poseen en su mayoría hemoglobina A que tiene menor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina fetal, predominante en el periodo neonatal. Las intervenciones que suponen un aumento de hemoglobina fetal (como el pinzamiento tardío del cordón umbilical) han demostrado mejorar la saturación regional de oxígeno y disminuir la incidencia de HIV<sup>81</sup>.

#### 1.2.3.4 *Técnica de procesamiento de la sangre donada*

Cuando se procesa la sangre para almacenar concentrado de hematíes se retira la mayor parte del plasma y se añade una solución para conseguir un hematocrito superior al 60%. La



sustitución de plasma por aditivos elimina agentes antioxidantes y la mayor parte de las proteínas ligadas al hierro, lo que facilita el daño oxidativo de los glóbulos rojos mediado por este hierro libre. La capacidad antioxidante mejora con la edad gestacional y el peso al nacimiento. En los recién nacidos prematuros no está lo suficientemente desarrollada para lidiar con el daño oxidativo producido tras la transfusión de concentrado de hematíes<sup>82,83</sup>.

Se emplean distintos aditivos como dextrosa, adenina, fosfato, manitol o citrato para conseguir anticoagulación, mantener el sustrato energético necesario para cubrir las necesidades metabólicas los glóbulos rojos y permitir conservar los hematíes entre 35 (en caso de uso pediátrico) y 42 días. Estos aditivos no están exentos de riesgos, especialmente en los RNPT<sup>84</sup>. El citrato puede producir hipocalcemia, el manitol alteración de la osmolaridad y diuresis, la dextrosa alteración en la homeostasis de la glucosa y en modelos animales se ha descrito toxicidad renal debido a la adenina.

Cada unidad de sangre donada por un adulto se divide en 6-8 alícuotas de 40-50 ml cada una para uso neonatal. De esta manera un mismo paciente puede ser transfundido en numerosas ocasiones estando expuesto a un único donante.

#### 1.2.3.5 *Almacenamiento*

Existen solutos en los productos de preservación que pueden alterar el volumen sanguíneo del neonato, con su consiguiente alteración del flujo venoso cerebral que lleva a un mayor riesgo de desarrollar HIV. La sangre vieja puede tener un alto contenido en potasio que podría inducir arritmias en el neonato.

En el concentrado de hematíes almacenado la cantidad de óxido nítrico sintetasa disminuye. Esto puede limitar la relajación de los pequeños vasos, relajación necesaria para permitir el

paso de los hematíes transfundidos. Se ha descrito obstrucción temporal en partes de la microvascularización debido al concentrado de hematíes<sup>85</sup>. Estos cambios en la microvascularización de la matriz germinal pueden influir en el sangrado de la misma y desarrollo de HIV<sup>4</sup>.

Antiguamente la sangre se almacenaba sólo durante 7 días lo que obligaba a desechar una gran cantidad y, en caso de los prematuros, exponer a cada paciente a diferentes donantes. Actualmente se almacena hasta 35 días para minimizar esta complicación. Pero este beneficio tampoco está libre de riesgos, se han publicado estudios que relacionan el tiempo de almacenamiento de la sangre con mayor número de complicaciones clínicas tras la transfusión<sup>86,87</sup>. ARIPI (*The Age of Red Blood Cells in Premature Infants*) es un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado realizado con el propósito de determinar si el tiempo que permanece la sangre almacenada afecta a la morbilidad y mortalidad neonatal<sup>88</sup>. Comparan el desarrollo de HIV, ROP, DBP, NEC y muerte en 377 prematuros que dividen en dos grupos: transfundidos con sangre fresca y transfundidos con sangre almacenada más de 7 días (máximo de 14 días). No encontraron reacción postransfusional en ninguno de los pacientes. Tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de las morbilidades descritas entre los dos grupos. Por lo tanto no encontraron diferencia en cuanto a la evolución en los pacientes transfundidos con sangre almacenada menos de 14 días y sangre fresca<sup>89</sup>. Plantean que 14 días quizás no sea tiempo suficiente para observar los efectos nocivos del almacenamiento del concentrado de hematíes, pero no parece ético realizar nuevos estudios en los que se transfunda sangre almacenada durante más tiempo.

Deberíamos recomendar la transfusión de sangre almacenada durante menos de dos semanas, aunque esto implicaría un aumento en la recaudación de sangre que no siempre es posible en los distintos hospitales.

Se piensa que parte del daño que genera la transfusión se debe a la sobrecarga de hierro libre, y esta parece aumentar a medida que aumenta el tiempo de almacenamiento, alcanzando

un máximo lineal a los 35 días<sup>90</sup>. El hierro libre cataliza la producción de radicales libres de oxígeno (Reacción de *Fenton*;  $H_2O + Fe^{2+} \rightarrow OH + OH\cdot + Fe^{3+}$ ) dando lugar a más hierro libre, y estos radicales libres de  $O_2$  que generan daño especialmente a nivel de pulmón y retina.

La sobrecarga de hierro en los prematuros que reciben múltiples transfusiones de hematíes produce aumento del hierro libre y de la saturación de transferrina en plasma. También se han determinado niveles de hepcidina (hormona reguladora de la homeostasis del hierro) en prematuros antes y después de las transfusiones de hematíes encontrando únicamente discreto aumento de su nivel en plasma<sup>91</sup>.

En la sangre almacenada también se ha observado alteración en la membrana de los glóbulos rojos con depleción de 2,3 difosfoglicerato que afectaría de forma adversa al transporte de oxígeno impidiendo su adecuada entrega a los tejidos<sup>92</sup>.

Durante el periodo de almacenamiento los hematíes sufren deformidad, aumento de la adhesión y agregación, así como alteraciones protrombóticas como sería el déficit de óxido nítrico sintentasa. Esto también puede contribuir al desarrollo de HIV<sup>85</sup>.

#### 1.2.3.6 *Administración de la transfusión*

El concentrado de hematíes se debe administrar por vía venosa periférica y en ocasiones esta se extravasa produciendo dolor, hematoma e incluso lesiones por quemadura en el RNPT. Como se ha comentado previamente el dolor se asocia a cambios bruscos de tensión y, por lo tanto, del flujo venoso cerebral y riesgo de HIV.

La propia administración del volumen que supone la transfusión es también factor de riesgo para desarrollo de HIV<sup>93</sup>. En las guías actuales se recomienda administrarla en hasta 4

horas, con un máximo de 5ml/kg/h en aquellos pacientes más inestables para intentar disminuir el riesgo de HIV.

#### 1.2.3.7 *Alteración de la hemodinamia y oxigenación cerebral durante y tras la transfusión*

El adecuado aporte de oxígeno al cerebro depende de la concentración de hemoglobina en la sangre y del flujo venoso cerebral. La anemia puede producir un descenso de la presión venosa cerebral y, por lo tanto, un descenso en la oxigenación tisular. Se han planteado muchos estudios para determinar los cambios que supone la transfusión de concentrado de hematíes en la oxigenación cerebral.

Uno de los principales objetivos de la transfusión en RNPT es mejorar la oxigenación del cerebro y otros órganos vitales. Esta se puede mejorar mediante el aumento de la tensión arterial o de la extracción fraccional de O<sub>2</sub>, asegurando así un adecuado aporte energético a los tejidos. Es necesario un marcador directo de la oxigenación tisular, por eso se han planteado múltiples estudios que miden la saturación tisular de oxígeno mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) en relación con la anemia y su variación durante la transfusión de concentrado de hematíes<sup>94,95</sup>. NIRS es una herramienta que mide de manera continua la oxigenación tisular.

*Seidel et al.*<sup>96</sup> estudiaron 76 RNPT menores de 32 SEG para determinar el beneficio de la transfusión de hematíes en la oxigenación cerebral y su especial repercusión en el número de episodios de apnea. Comprobaron que los neonatos con menor valor de oxigenación regional antes de la transfusión de hematíes, eran también los que tenían mayor número de desaturaciones y los que más se beneficiaban de la transfusión de concentrado de hematíes con una mayor reducción del número de apneas. Estas observaciones fueron independientes del nivel de hemoglobina y hematocrito. Establecieron como valores de referencia de saturación cerebral regional de O<sub>2</sub> durante la primera semana de vida 55-75%. *Yamamoto et al.*<sup>97</sup> observaron que

los pacientes con un nivel inferior al 85% presentaban disminución en la circulación sanguínea cerebral.

*Sandal et al.*<sup>98</sup> también estudiaron la oxigenación tisular en los prematuros antes y después de transfundir hematíes y apoyan que la hemoglobina no es un buen marcador de oxigenación tisular por lo que no debería emplearse como único criterio para transfundir.

Otros estudios han destacado la utilidad del NIRS como marcador de anemia en prematuros<sup>99,100</sup>, y se ha planteado su uso para determinar el momento en el que está indicada la transfusión de hematíes<sup>101,102</sup>. El uso de NIRS podría reducir el número de transfusiones.

Tanto el óxido nítrico (ON) como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) tienen un papel importante en la regulación de la hemodinamia y vasculogénesis cerebral respectivamente. El ON desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión venosa, respuesta inmunológica y toxicidad neuronal durante la hipoxia. Existe producción de ON a nivel endotelial, que se libera en función de las necesidades del sistema vascular dando lugar a una vasodilatación y disminución de la presión venosa en situaciones de hipoxia, para facilitar la llegada de sangre a los tejidos. También se produce a nivel neuronal donde se encuentra elevada en situación de hipoxia cerebral<sup>103</sup>. La producción de VEGF también se estimula en situaciones de hipoxia como intento de aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos mediante la angiogénesis<sup>104</sup>. Alteraciones rápidas de estos mediadores, especialmente a nivel de la matriz germinal durante los primeros días de vida, podrían suponer otro factor importante en el desarrollo de la HIV.

*Ergenekon et al.* estudiaron la relación del ON y VEGF con la transfusión de hematíes<sup>105</sup>. Midieron estos marcadores antes y después de la transfusión de hematíes en 34 RNPT, sin encontrar diferencias en sus valores antes y después de la transfusión. Concluyen con la necesidad

de ampliar este estudio a pacientes con niveles menores de hemoglobina en los que la respuesta a la hipoxia sea mayor.

Parece que los prematuros que desarrollan HIV, previo al desarrollo de la misma, tienen una elevada extracción fraccional de oxígeno ( $\geq 0,4$ )<sup>106</sup>. En situaciones en los que la entrega de oxígeno sea insuficiente debido a un bajo flujo sanguíneo cerebral o a un elevado consumo cerebral de oxígeno, es necesario un mecanismo compensador que eleve la presión venosa, la concentración de oxígeno, aumente la extracción de oxígeno o una combinación de todos estos mecanismos<sup>107</sup>.

Los prematuros son muy vulnerables a la hipoxia y a las alteraciones de flujo cerebral, especialmente en los primeros días de vida cuando tienen una alta demanda de oxígeno y más riesgo de desarrollar HIV. Basándose en esto *Anderson et al.*<sup>108</sup> plantearon un estudio cuya hipótesis inicial era que la transfusión durante el primer día de vida en los RNPT produce una reducción en la extracción fraccional de oxígeno. Incluyeron 24 RNPT que precisaron transfusión de hematíes el primer día de vida y midieron el índice de oxigenación cerebral mediante NIRS. Realizaron dos grupos: aquellos con una extracción fraccional de oxígeno inicial alta ( $\geq 0,4$ ) y aquellos que la tenían baja ( $\leq 0,4$ ). Concluyen que la transfusión no parece suponer una ventaja en los recién nacidos que presenten un mayor aporte que consumo de O<sub>2</sub>, sin embargo, los que presentan una alta extracción fraccional de oxígeno podrían beneficiarse de la transfusión para mejorar el aporte de O<sub>2</sub> al tejido cerebral.

Las intervenciones que supongan un mayor equilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno posiblemente reduzcan de manera significativa el riesgo de HIV.

*Dani et al.*<sup>83</sup> investigaron el efecto de la transfusión de hematíes en la regulación hemodinámica cerebral de los prematuros. Determinaron la oxigenación regional mediante NIRS y el flujo venoso con Doppler transcraneal en 14 RNPT antes y después de la transfusión de

hematíes. Observaron un mayor aporte de oxígeno al cerebro con aumento de la saturación regional de  $O_2$  y un descenso en el flujo venoso cerebral después de la transfusión. Los RNPT que habían recibido transfusión de hematíes presentaban un descenso en la velocidad diastólica con descenso en el índice de resistencia, esto podría indicar un aumento en la resistencia vascular cerebral.

La administración de concentrado de hematíes altera la microcirculación comprometiendo la oxigenación tisular, posiblemente debido al efecto vasoconstrictor que produce el aumento de oxígeno y la mayor viscosidad sanguínea<sup>109</sup>. Esto también puede ser debido al descenso de hemoglobina fetal que produciría un descenso en el flujo sanguíneo cerebral<sup>110</sup>. Todas estas variaciones de resistencia y flujo vascular cerebral durante la primera semana de vida de los RNPT pueden dar lugar al desarrollo de HIV.





**2.**

**OBJETIVOS**



## **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Valorar la relación entre la transfusión de concentrado de hematíes durante la primera semana de vida y el desarrollo o progresión de hemorragia de la matriz germinal en el recién nacido prematuro menor de 32 SEG o de 1500g.

## **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Analizar los siguientes aspectos en los recién nacidos prematuros

- a. Relación entre la transfusión de hematíes y el desarrollo o no de HIV.
- b. Relación entre la transfusión de hematíes y el grado de HIV.
- c. Diferencias entre la administración de hematíes respecto otros hemoderivados.
- d. Progresión de la hemorragia después de la transfusión.
- e. Relación de la transfusión de hematíes con la mortalidad.

En función de los resultados, plantear estrategias de mejora.



**3.**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



### **3.1 DISEÑO**

Se realiza un estudio analítico observacional retrospectivo en recién nacidos prematuros menores de 32 SEG o de 1500g al nacimiento.

### **3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES**

Se realizó una búsqueda en la base de datos Neosoft en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet de los RNPT menores de 32 SEG y/o 1500g ingresados en este centro entre 2010 y 2016.

El programa Neosoft permite registrar todos los datos neonatales y perinatales de los recién nacidos en nuestro centro. Se puede emplear para guardar la historia clínica neonatal en formato digital y conectarlo con el sistema informático del Hospital para compartir los datos administrativos. Es una herramienta asistencial, de gestión e investigación ya que permite generar una base de datos local<sup>111</sup>.

Se realizó una revisión de todas las historias clínicas de los pacientes seleccionados y se analizaron de manera individual todas las ecografías de cada uno de ellos realizadas durante los primeros 10 días de vida.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Edad gestacional 32 SEG o menos al nacimiento.
- Peso al nacimiento igual o menor a 1500g.
- Ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Criterios de exclusión:

- Nacimiento en otro centro y remitido a la Unidad de Neonatología del HUMS de Zaragoza con más de 24 horas de vida.
- Éxitus en las primeras 24 horas de vida.

Se contabilizaron 423 pacientes, se excluyeron los nacidos en otro centro y remitidos pasadas 24 horas de vida y aquellos que fallecieron en el primer día de vida. Se solicitaron al Servicio de Archivos del HUMS un total de 271 historias elegidas aleatoriamente. Se revisó cada historia analizando las variables y revisando por la misma persona cada ecografía realizada a los pacientes durante los primeros diez días de vida. Se introdujeron los datos en el programa Excel 2016.

### **3.3 METODOLOGÍA**

#### **3.3.1 VARIABLES**

Hoy en día es indiscutible el origen multifactorial de la HIV. Para este estudio se recopilaron de cada paciente las siguientes variables:

- PRN
- Edad gestacional
- Sexo
- Maduración prenatal con corticoides
- Administración de sulfato de magnesio a la madre
- Transporte interhospitalario
- Apgar al minuto



- Apgar a los cinco minutos
- Administración de surfactante
- Corioamnionitis
- Sepsis precoz
- Ventilación mecánica convencional (VMC) y días.
- Ventilación de alta frecuencia (VAFO) y días.
- Ventilación no invasiva (VNI) y días.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Tratamiento con dopamina y días de tratamiento.
- Tratamiento con dobutamina y días de tratamiento.
- Tratamiento con adrenalina y días de tratamiento.
- Transfusión de hematíes, número de transfusiones y días a los que se realizan.
- Transfusión de plaquetas, número de transfusiones y días a los que se realizan.
- Transfusión de plasma fresco congelado (PFC), número de transfusiones y días a los que se realizan.
- Administración de carga de volumen (SSF), número de cargas de volumen y días a los que se realizan.
- Ductus arterioso permeable (DAP) y tratamiento de mismo si precisa.
- Días a los que se inicia tratamiento del DAP.
- Hemorragia intraventricular (HIV) y grado máximo de la misma.
- Días al diagnóstico de la peor ecografía TF.
- Ecografía TF previa y grado de HIV.
- Éxito.

### 3.3.2 ANÁLISIS DE VARIABLES Y SU JUSTIFICACIÓN

#### 1. *Peso al nacimiento*

A menor peso al nacimiento mayor es la incidencia de HIV. En este trabajo se incluyen los menores de 1500 g al nacimiento.

#### 2. *Edad gestacional al nacimiento*

Ya hemos explicado en este trabajo el origen multifactorial de ha HIV con especial mención al desarrollo de la MG, vascularización y reactividad cerebral. Esto hace que la incidencia de HIV aumente al disminuir la edad gestacional<sup>1,2,3,112</sup>.

En este trabajo se incluyen los recién nacidos menores de 32 SEG.

#### 3. *Sexo*

Algunos estudios postulan que la HIV es más frecuente en RNPT varones, aunque esta diferencia entre géneros no se encuentra en menores de 27 SEG<sup>113</sup>.

#### 4. *Maduración prenatal con corticoides*

Existen múltiples estudios controlados y randomizados que demuestran que la maduración pulmonar con corticoides antenatales disminuyen la incidencia de HIV. Los corticoides también inducen la maduración de la microvascularización cerebral haciendo los vasos más resistentes y difíciles de romper<sup>114,20</sup>.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de dos dosis con un tiempo hasta el parto entre 24 horas y 7 días. Pasados 14 días el tratamiento no es eficaz. Se

recomienda administrar una dosis de recuerdo pasados los siete días del tratamiento en caso de que persista la amenaza de parto prematuro<sup>115</sup>.

En el HUMS se inicia tratamiento con Betametasona ante la amenaza de parto prematuro documentada en todas las gestantes entre las 24<sup>+0</sup> y 34<sup>+6</sup> SEG, excepto cuando el parto sea inminente (menos de una hora hasta el parto). Se administran dos dosis con diferencia de 24 horas y se repite si pasan más de siete días de la tanda de maduración inicial y persiste la amenaza de parto prematuro hasta las 34<sup>+6</sup> SEG<sup>116</sup>.

#### *5. Administración de sulfato de magnesio a la madre*

Se han realizado estudios controlados, randomizados en los que se estudia la relación de la administración de sulfato de magnesio a la embarazada en la que se espera que el parto tenga lugar antes de las 30 SEG. La mortalidad infantil, parálisis cerebral en supervivientes y la combinación de ambas fueron menores en el grupo de sulfato de magnesio, aunque los resultados no son significativos<sup>117</sup>. No encontraron diferencias respecto a la HIV incluso sus grados más severos como se ha reportado en otros estudios más pequeños<sup>118</sup>.

En el HUMS se administra una dosis inicial de sulfato de magnesio de 4g durante 30 minutos seguido de una perfusión de 1g por hora durante 12-24 horas o hasta el parto. Se inicia al menos una hora previa al momento del parto e idealmente 12 horas antes. Se reinicia la pauta completa en caso de nuevo riesgo de parto pretérmino si han pasado más de 6 horas desde su suspensión, si han pasado menos de 6 horas se administra directamente la perfusión de mantenimiento<sup>116</sup>.

Se administra como neuroprotector, no como tocolítico.

#### *6. Transporte interhospitalario*

Varios estudios han demostrado que la incidencia de HIV es mayor en los RNPT que son trasladados tras el nacimiento<sup>34</sup>.

La Unidad de Neonatología del HUMS es una unidad III B y centro de referencia dentro de Aragón, La Rioja y Soria por lo que con frecuencia remiten pacientes de otros centros.

#### *7. Apgar al minuto y Apgar a los 5 minutos*

La necesidad de reanimación avanzada al nacimiento aumenta el riesgo de HIV. La mejora en las técnicas de reanimación ha disminuido su incidencia<sup>119</sup>.

#### *8. Administración de surfactante*

La administración de surfactante es fundamental en el manejo del distrés respiratorio del RNPT. En los casos en los que se desarrolla SDR cuanto antes se administre surfactante mejor es el resultado y menor necesidad de ventilación mecánica. Guías de consenso europeo recomiendan administrar surfactante a los RNPT  $\leq 26$  SEG con necesidad de  $FiO_2$  mayor del 0,3 y a  $> 26$  SEG con  $FiO_2$  mayor de 0,4<sup>115</sup>.

#### *9. Corioamnionitis*

La corioamnionitis es la infección placentaria con importante repercusión para madre y el feto. Es una causa frecuente de desarrollo de parto prematuro. Se han publicado varios artículos que apoyan la asociación de corioamnionitis, sepsis precoz y HIV<sup>7</sup>.

En este punto se incluye corioamnionitis clínica, como aquella con clínica materna compatible con infección intrauterina y corioamnionitis histológica como aquella en la que se encuentra alterado el análisis histológico de la placenta.

#### 10. *Sepsis precoz*

Se considera sepsis precoz aquella que tiene lugar antes de las 72 horas de vida. Sepsis clínica es aquella que cursa con afectación clínica y elevación de reactantes de fase aguda con cultivos negativos. Se considera sepsis analítica cuando se aísla el germen causante en los cultivos.

La presencia de sepsis precoz se ha asociado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de HIV en múltiples estudios<sup>7</sup>.

#### 11. *Asistencia respiratoria*

Ventilación mecánica convencional y días, ventilación de alta frecuencia (VAFO) y días, ventilación no invasiva y días.

La necesidad de ventilación mecánica se asocia con mayor inestabilidad. Una PaCO<sub>2</sub> más baja durante las primeras 24 horas de vida se asocia con una menor incidencia de HIV, aunque una PaCO<sub>2</sub> baja persistente se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de LPV<sup>7</sup>. La VAFO se ha asociado con mayor riesgo de HIV<sup>120</sup>.

#### 12. *Inestabilidad hemodinámica*

Tratamiento con dopamina y días de tratamiento, tratamiento con dobutamina y días de tratamiento, tratamiento con adrenalina y días de tratamiento.

Hemos comentado en la introducción de este trabajo la importancia de mantener una tensión arterial constante, para que la variación del flujo sanguíneo cerebral sea constante y así

disminuya el riesgo de HIV. La inestabilidad hemodinámica y necesidad de inotropos aumentan, por lo tanto, el riesgo de sangrado.

Se considera inestabilidad hemodinámica y criterio de inicio de tratamiento con soporte vasoactivo de la hipotensión una tensión arterial media menor a la edad gestacional y/o repercusión clínica (tiempo de relleno capilar, alargado, oliguria, mala perfusión) y analítica (acidosis metabólica, elevación de láctico).

### 13. *Transfusiones/cargas de volumen*

Transfusión de hematíes, número de transfusiones y días a los que se realiza. Transfusión de plaquetas, número de transfusiones y días a los que se realiza. Transfusión de plasma fresco congelado, número de transfusiones y días a los que se realiza. Administración de suero salino fisiológico como carga de volumen, número de cargas de volumen y días a los que se realiza.

La administración rápida de volumen produce un aumento rápido de la tensión arterial y por lo tanto del flujo venoso cerebral. Esto aumenta el riesgo de sangrado de la matriz germinal. El objetivo de este trabajo es determinar si la transfusión de concentrado de hematíes es un factor independiente de riesgo de HIV.

Como criterios para transfusión se emplearon los definidos en el protocolo clínico de transfusiones realizado por la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet (Anexo 1). En todos los casos los tutores legales firmaron consentimiento informado previo a la transfusión (Anexo 2).

#### 14. *Ductus arterioso permeable*

Tratamiento del DAP, con qué fármaco o si precisa cierre quirúrgico. Días a los que se inicia tratamiento DAP.

Como ya hemos señalado previamente, persistencia de un ductus hemodinámicamente significativo se asocia con múltiples resultados adversos como la HIV<sup>11</sup>.

En aquellos pacientes en los que se sospechó la presencia de DAP se solicitó valoración por cardiología pediátrica. En todos los casos la valoración fue realizada por el cardiólogo responsable y el inicio del tratamiento se consensuó en función de repercusión clínica y hemodinámica con el neonatólogo adjunto.

#### 15. *Hemorragia intraventricular*

Grado y días al diagnóstico de la peor ecografía en la primera semana de vida. Ecografía TF previa a la peor ecografía y grado de la hemorragia.

La HIV se produce durante los primeros 5 días de vida. Por eso en este trabajo se analizan las ecografías realizadas durante la primera semana.

En todos los pacientes se realizó la primera ecografía a las 24-48 horas de vida con un mínimo de dos en la primera semana de vida. En aquellos casos con factores de riesgo o clínica sugestiva de HIV se repitieron las ecografías según criterio del neonatólogo responsable. En todos los casos la ecografía la realizó el neonatólogo o residente de pediatría supervisado por el adjunto responsable.

16. *Éxitus*

En este estudio se incluyen los pacientes con supervivencia mayor a 24 horas. El fallecimiento puede ser debido a una inestabilidad irreversible o a la adecuación del esfuerzo terapéutico, de acuerdo con la familia, en aquellos pacientes con HIV con gran afectación parenquimatosa y mal pronóstico neurológico.

Las variables utilizadas para estos datos, tanto dicotómicas como politómicas y otras, son las que figuran en la siguiente tabla (Tabla 3).

Tabla 3. Variables analizadas y sus características.

VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS			
ABREVIATURA DE LA VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIAS DE LA VARIABLE
<b>APGAR1</b>	Test de APGAR al minuto de vida	Cuantitativa categorizada <i>dicotómica</i>	<7; ≥7; No consta.
<b>APGAR5</b>	Test de APGAR a los cinco minutos de vida	Cuantitativa categorizada <i>dicotómica</i>	<7; ≥7; No consta.
<b>Mg</b>	Administración de sulfato de magnesio	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>Corio</b>	Corioamnionitis	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>DAP</b>	Ductus arterioso permeable	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>DAPd</b>	Número de días a los que se inicia el tratamiento del DAP	Cuantitativa categorizada <i>politómica</i>	≤ igual a 5 días de vida >5 días de vida
<b>DAPtto</b>	Tratamiento del ductus arterioso permeable	Cualitativa <i>politómica</i>	No; Ibuprofeno; Paracetamol; Cirugía; Ibuprofeno y paracetamol; Dos tandas de ibuprofeno; Dos ibuprofenos y paracetamol; Indometacina; Ibuprofeno y cirugía.
<b>ECOprevia</b>	Ecografía previa	Cualitativa <i>politómica</i>	HIV I; HIV II; HIV III; HIV IV; Normal; No



VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS			
<b>EG</b>	Edad gestacional, categorizada	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	<24+6 SEG; 25-27+6 SEG; 28-29+6 SEG; 30-32+6 SEG; No consta.
<b>EGd+s</b>	Edad gestacional de días que exceden de semanas	Cuantitativa	
<b>EGsem</b>	Edad gestacional en semanas	Cuantitativa	
<b>Éxitus</b>	Éxitus	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>HIV</b>	Hemorragia intraventricular	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>HIVd</b>	Días hasta el diagnóstico de la hemorragia intraventricular	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	2 días 3-5 días ≥ 6 días de vida
<b>HIVg</b>	Grado de la hemorragia intraventricular	Cualitativa <i>politémica</i>	I; II; III; IV; No
<b>Inestabilidad HD</b>	Inestabilidad hemodinámica	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>MPCC</b>	Maduración prenatal con esteroides	Cualitativa <i>politémica</i>	Completa; Incompleta; Nada; No consta.
<b>PRN</b>	Peso al nacimiento en gramos, categorizada	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	<600 g; 600-799 g; 800-999 g; 1000-1249 g; 1250-1500 g; No consta.
<b>PRNg</b>	Peso al nacimiento en gramos	Cuantitativa	
<b>Sepsis precoz</b>	Sepsis precoz	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>SSF</b>	Administración de cargas de volumen	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>SSF1d</b>	Número de cargas de volumen el primer día	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>SSF2d</b>	Número de cargas de volumen el segundo día	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>SSF3d</b>	Número de cargas de volumen el tercer día	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>SSFn</b>	Número de cargas de volumen	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2-4 ≥5
<b>Surfactante</b>	Administración de surfactante	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>Sexo</b>	Sexo	Cualitativa <i>dicotómica</i>	Varón; Hembra.
<b>TADR</b>	Tratamiento con adrenalina	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>TADRd</b>	Tratamiento con adrenalina en días	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	2 días 3-5 días ≥6 días
<b>TDOB</b>	Tratamiento con dobutamina	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.

VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS			
<b>TDOBd</b>	Tratamiento con dobutamina en días	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	2 días 3-5 días ≥6 días
<b>TDOP</b>	Tratamiento con dopamina	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>TDOPd</b>	Tratamiento con dopamina en días	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	2 días 3-5 días ≥6 días
<b>TH</b>	Transfusión de hematíes	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>THd1</b>	Número de transfusiones de hematíes al primer día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>THd2</b>	Número de transfusiones de hematíes al segundo día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>THd3</b>	Número de transfusiones de hematíes al tercer día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>THd4</b>	Número de transfusiones de hematíes al cuarto día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>THn</b>	Número de transfusiones de hematíes	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2-4 ≥5
<b>TIH</b>	Traslado intrahospitalario	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>TP</b>	Transfusión de plaquetas	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>TPd1</b>	Número de transfusiones de plaquetas al primer día	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPd2</b>	Número de transfusiones de plaquetas al primer día	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFC</b>	Transfusiones de plasma fresco congelado	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>TPFC1d</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado en el primer día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFC2d</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado en el segundo día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFC3d</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado en el tercer día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFC4d</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado en el cuarto día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFC5d</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado en el quinto día de vida	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2 ≥3
<b>TPFCn</b>	Número de transfusiones de plasma fresco congelado	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2-4 ≥5
<b>TPn</b>	Número de transfusiones de plaquetas	Cuantitativa categorizada <i>politémica</i>	1 2-4 ≥5
<b>VAFO</b>	Ventilación de alta frecuencia	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.

VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS			
<b>VAFOd</b>	Ventilación de alta frecuencia en días	Cuantitativa categorizada <i>politómica</i>	< 2 ≥3
<b>VMC</b>	Ventilación mecánica convencional	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>VMCd</b>	Ventilación mecánica convencional en días	Cuantitativa categorizada <i>politómica</i>	<2; ≥3; No; No consta.
<b>VNI</b>	Ventilación no invasiva	Cualitativa <i>dicotómica</i>	No; Si; No consta.
<b>VNIId</b>	Ventilación no invasiva en días	Cuantitativa categorizada <i>politómica</i>	< 7 ≥8

### 3.3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de datos se realiza con el programa Excel 2016.

Todos los datos son elaborados en Excel, se repiten y comprueban con SPSS versión 23 y para la regresión logística se emplea el programa Minitab versión 1.5.0 (148053v12)<sup>121,122</sup>.

Se realiza un *análisis descriptivo* con el fin de caracterizar la muestra y estimar el valor de los principales estadísticos de la misma, así como la detección de diferencias potencialmente significativas entre las distintas variables.

Incluye:

- Análisis descriptivo individual de las variables de la muestra, incluyendo las frecuencias y porcentajes de las diferentes categorías de las variables en estudio.
- Análisis descriptivo, por pares de variables, de aquellas variables de la muestra que puedan ser de interés, incluyendo las frecuencias y porcentajes de las diferentes categorías en los cruces de los pares de variables en estudio.

Se realiza análisis mediante *Chi-cuadrado* para la serie de variables dicotómicas frente a la HIV. Este análisis indica la dependencia o no (relación o no de las dos variables comparadas) siempre que ambas sean mayores en valor de 3,84 para dos grados de libertad y un 0,05 de error o 95% de certeza. No indica la fuerza de esa asociación o dependencia.

Se realiza estudio multivariante mediante *regresión logística binaria*<sup>123</sup> de la variable HIV frente a las variables que han resultado ser factores de riesgo, según los resultados hallados. El tratamiento de las variables se realiza en el programa Minitab Express. Este programa sólo se puede ampliar para cálculos de 12 covariables, es decir, sólo se puede comparar HIV con otras 12 variables. Se analiza HIV con todas las variables dicotómicas en tandas de 12. De cada comparación de 12 se utilizan aquellas que estadísticamente son factores de riesgo por tener la OR (Odds Ratio) >1. Si OR < 1 serían factores protectores y si fueran iguales a 1 serían indiferentes.

#### 3.3.4 CONFLICTO DE INTERESES

En el estudio no existe ningún tipo de interés comercial ni personal.

**4.**

**RESULTADOS**



#### 4.1 ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS DICO-TÓMICAS

A continuación se recogen en tablas los resultados obtenidos tras el tratamiento de los datos correspondientes a cada una de las variables.

Tabla 4. Datos en el grupo estudio respecto al sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Varón	142	52,59
Mujer	128	47,41
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

En la muestra del estudio se observa una mayoría de varones (52,59%) frente a mujeres.

Tabla 5. Datos en el grupo estudio respecto a la administración prenatal de sulfato de magnesio.

Administración de sulfato de magnesio	Frecuencia	%
No	233	86,30
Si	37	13,70
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

La mayoría de los prematuros incluidos en el estudio no recibieron neuroprotección prenatal con sulfato de magnesio. Esto en parte puede ser debido a que la implantación del protocolo de administración del mismo en casos de APP fue posterior al inicio del estudio.

Tabla 6. Datos en el grupo estudio respecto a la presencia de corioamnionitis.

Corioamnionitis	Frecuencia	%
No	201	74,44
Si	69	25,56
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 7. Datos en el grupo estudio respecto a la presencia de sepsis.

Sepsis precoz	Frecuencia	%
No	262	97,04
Si	8	2,96
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 8. Datos en el grupo estudio respecto al traslado intrahospitalario.

Traslado intrahospitalario	Frecuencia	%
No	248	91,85
Si	22	8,15
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

La mayoría de los pacientes (91,85%) nacieron en el HUMS.

Tabla 9. Datos en el grupo estudio respecto a la presencia de DAP.

Ductus arterioso permeable	Frecuencia	%
No	191	70,74
Si	79	29,26
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

En el 70,74% de los casos no se constató DAP.

Tabla 10. Datos en el grupo estudio respecto a la administración de surfactante.

Administración de surfactante	Frecuencia	%
No	148	54,81
Si	122	45,19
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>



En nuestra muestra existe poca diferencia entre la administración o no de surfactante siendo ligeramente mayor (54,81%) el número de pacientes que recibieron mínimo una dosis.

Tabla 11. Datos en el grupo estudio respecto a la presencia de inestabilidad hemodinámica.

Inestabilidad hemodinámica	Frecuencia	%
No	210	77,78
Si	60	22,22
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 12. Datos en el grupo estudio respecto al tratamiento con adrenalina.

Tratamiento con adrenalina	Frecuencia	%
No	253	93,70
Si	16	5,93
No consta	1	0,37
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 13. Datos en el grupo estudio respecto al tratamiento con dobutamina.

Tratamiento con dobutamina	Frecuencia	%
No	239	88,52
Si	30	11,11
No consta	1	0,37
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 14. Datos en el grupo estudio respecto al tratamiento con dopamina.

Tratamiento con dopamina	Frecuencia	%
No	215	79,63
Si	54	20,00
No consta	1	0,37
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 15. Datos en el grupo estudio respecto a la administración de cargas de volumen (SSF).

Administración de cargas de volumen	Frecuencia	%
No	228	84,44
Si	42	15,56
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 16. Datos en el grupo estudio respecto a la administración de transfusión de concentrado de hematíes.

Transfusión de hematíes	Frecuencia	%
No	178	65,93
Si	91	33,70
No consta	1	0,37
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

El 33,7% de los prematuros incluidos en el estudio precisaron transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros diez días de vida.

Tabla 17. Datos en el grupo estudio de administración de transfusión de plaquetas.

Transfusión de plaqueta	Frecuencia	%
No	255	94,44
Si	15	5,56
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 18. Datos en el grupo estudio de administración de plasma fresco congelado.

Transfusión de plasma fresco congelado	Frecuencia	%
No	169	62,59
Si	101	37,41
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 19. Datos en el grupo estudio respecto a ventilación de alta frecuencia.

Ventilación de alta frecuencia	Frecuencia	%
No	231	85,56
Si	39	14,44
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 20. Datos en el grupo estudio respecto a la ventilación mecánica convencional.

Ventilación mecánica convencional	Frecuencia	%
No	144	53,33
Si	126	46,67
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 21. Datos en el grupo estudio respecto a la ventilación no invasiva.

Ventilación no invasiva	Frecuencia	%
No	231	85,56
Si	39	14,44
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 22. Datos en el grupo estudio respecto al desarrollo de hemorragia intraventricular.

Hemorragia intraventricular	Frecuencia	%
No	135	50,00
Si	135	50,00
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

El 50% de los prematuros incluidos en el estudio presentan algún grado de hemorragia intraventricular.

Tabla 23. Datos en el grupo estudio respecto éxitus.

Exitus	Frecuencia	%
No	246	91,11
Si	24	8,89
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

El 8,89% de los RNPT menores de 32 SEG incluidos en el estudio fallecieron pasadas las primeras 24 horas de vida.

#### 4.2 ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS CATEGORIZADAS COMO DICOTÓMICAS

A continuación se recogen en tablas los resultados obtenidos tras el tratamiento de los datos correspondientes a cada una de las variables.

Tabla 24. Datos en el grupo estudio respecto al Apgar al minuto de vida.

APGAR al minuto	Frecuencia	%
< 7	127	47,04
≥ 7	142	52,59
No consta	1	0,37
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Tabla 25. Datos en el grupo estudio respecto al Apgar a los 5 minutos de vida.

APGAR a los cinco minutos	Frecuencia	%
< 7	32	11,85
≥ 7	238	88,15
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

### 4.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS CATEGORIZADAS COMO POLITÓMICAS

A continuación se recogen en tablas los resultados obtenidos tras el tratamiento de los datos correspondientes a cada una de las variables.

Tabla 26. Datos en el grupo estudio respecto a días de ventilación mecánica convencional.

Ventilación mecánica convencional en días	Frecuencia	%
< 7 días	73	27,04
≥ 7 días	53	19,63
Sin VMC	144	53,33
No consta	0	0,00
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

En este trabajo la existe una discreta mayoría de prematuros que no precisan ventilación mecánica (53,3%) durante los primeros 10 días de vida. De los RNPT que sí la precisaron, en el 27,04% se pudo retirar antes de la semana de vida.

### 4.4 COMPARACIONES DE VARIABLES DICOTÓMICAS FRENTE A HIV

Resumen de las pruebas de  $\chi^2$  y su significación estadística para  $p < 0,05$  con la variable dicotómica HIV frente al resto de variables dicotómicas ordenadas por orden alfabético (Tabla 27).

Tabla 27. Análisis de  $\chi^2$  y su significación estadística con la variable dicotómica HIV frente al resto de variables dicotómicas.

Variable 1	Variable 2	Valor de $\chi^2$	Significación Estadística
ASM	HIV	0,031	No relacionadas
COAM	HIV	3,29	No relacionadas
DAP	HIV	50,264	Relacionadas
EXT	HIV	11,707	Relacionadas
IHD	HIV	27,771	Relacionadas
SEPPRE	HIV	2,061	No relacionadas
SSF	HIV	13,647	Relacionadas
SURF	HIV	53,833	Relacionadas
SX	HIV	0,059	No relacionadas
TADR	HIV	5,32	No relacionadas
TDOB	HIV	19,347	Relacionadas
TDOP	HIV	31,367	Relacionadas
TH	HIV	95,263	Relacionadas
TIH	HIV	3,167	No relacionadas
TP	HIV	8,541	Relacionadas
TPFC	HIV	41,143	Relacionadas
VAFO	HIV	21,848	Relacionadas
VMC	HIV	53,571	Relacionadas
VNI	HIV	5,307	Relacionadas

$\chi^2_{\text{tabla (1;0,05)}} = 3,841$ . Todas las tablas de contingencia de las correlaciones de esta tabla tienen 1 g.l. (grados de libertad).

Si  $\chi^2_{\text{tabla (1;0,05)}} \geq \chi^2_{\text{calculado}}$  son variables independientes o no relacionadas.

Si  $\chi^2_{\text{tabla (1;0,05)}} \leq \chi^2_{\text{calculado}}$  son variables dependientes o relacionadas.

Según nuestro estudio, no se encuentra relación entre el desarrollo de HIV y la administración prenatal de sulfato de magnesio, la presencia de corioamnionitis y desarrollo de sepsis precoz. Tampoco tienen relación el sexo, la administración de adrenalina ni el transporte inter-hospitalario. El resto de variables dicotómicas estudiadas sí están relacionadas con la HIV.

#### 4.5 COMPARACIONES DE VARIABLES POLITÓMICAS DE FRENTE A HIV

Resumen de las pruebas de  $\chi^2$  y su significación estadística para  $p < 0,05$  con la variable dicotómica HIV frente al resto de variables politómicas ordenadas por orden alfabético (Tabla 28).

Tabla 28. Análisis  $\chi^2$  y su significación estadística con la variable dicotómica HIV frente al resto de variables politómicas.

Variable 1 politómica	Variable 2 dicotómica	Valor de $\chi^2$	g.l.	Significación Estadística ( $p < 0,05$ )
EG (1,2,3,4)	HIV	75,768	4	Relacionadas
PRN (1,2,3,4,5)	HIV	57,171	5	Relacionadas
MPCC (0,1,2)	HIV	15,340	2	Relacionadas
APGAR1 categorizada	HIV	15,778	2	Relacionadas
APGAR5 categorizada	HIV	14,181	2	Relacionadas
VMCd categorizada	HIV	59,084	2	Relacionadas
VAFOd categorizada	HIV	22,442	2	Relacionadas
VNIId categorizada	HIV	27,111	2	Relacionadas
TDOPd categorizada	HIV	32,408	3	Relacionadas
TDOBD categorizada	HIV	19,695	3	Relacionadas
TADRd categorizada	HIV	6,243	2	Relacionadas
THn categorizada	HIV	96,894	3	Relacionadas

THd1 categorizada	HIV	97,538	3	Relacionadas
THd2 categorizada	HIV	53,620	3	Relacionadas
THd3 categorizada	HIV	20,438	1	Relacionadas
THd4 categorizada	HIV	6,136	1	Relacionadas
TPn categorizada	HIV	8,808	2	Relacionadas
TPd1 categorizada	HIV	8,705	2	Relacionadas
TPd2 categorizada	HIV	3,034	1	No relacionadas
TPFCn categorizada	HIV	45,857	3	Relacionadas
TPFCd1 categorizada	HIV	45,414	3	Relacionadas
TPFCd2 categorizada	HIV	30,902	3	Relacionadas
TPFCd3 categorizada	HIV	21,900	2	Relacionadas
TPFCd4 categorizada	HIV	8,541	1	Relacionadas
SSFn categorizada	HIV	17,188	3	Relacionadas
SSFd1 categorizada	HIV	17,791	3	Relacionadas
SSFd2 categorizada	HIV	13,572	3	Relacionadas
SSFd3 categorizada	HIV	7,186	2	Relacionadas
DAPto (0,1,2,3,4,5,6,7,8)	HIV	54,411	9	Relacionadas
DAPd categorizada	HIV	50,137	2	Relacionadas

Valores de tabla de distribución de  $\chi^2$ :  $\chi^2_{\text{tabla}(1;0,05)} = 3,841$ .  $\chi^2_{\text{tabla}(2;0,05)} = 5,991$ .  $\chi^2_{\text{tabla}(3;0,05)} = 7,815$ .

$\chi^2_{\text{tabla}(4;0,05)} = 9,488$ .  $\chi^2_{\text{tabla}(5;0,05)} = 11,071$ .  $\chi^2_{\text{tabla}(9;0,05)} = 16,919$ .



Según nuestro estudio no tiene relación la segunda transfusión de plaquetas. El resto de variables politómicas estudiadas sí están relacionadas con el desarrollo de la hemorragia intraventricular.

## 4.6 REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

### 4.6.1 HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

Se analiza HIV con todas las variables dicotómicas en tandas de 12. De cada comparación de 12 se toman aquellas que estadísticamente son factores de riesgo por tener la OR (*Odds Ratio*) >1.

Se realiza estudio de regresión logística binaria, de la variable HIV frente a las doce variables que han resultado ser factores de riesgo en las anteriores comparaciones. Los resultados se muestran en las tablas 29 y 30.

Tabla 29. Desviación estadística HIV frente otros factores de riesgo.

Source	DF	Adj Dev	Adj Mean	Chi-Square	P-Value
<u>Regression</u>	12	141,024	11,7520	141,02	<0,0001
APGAR1 categorizada	1	1,734	1,7338	1,73	0,1879
SURF (0,1)	1	0,528	0,5281	0,53	0,4674
COAM (0,1)	1	4,909	4,9089	4,91	0,0267
VMC (0,1)	1	0,059	0,0586	0,06	0,8087
VNI (0,1)	1	11,144	11,1438	11,14	0,0008
TDOP (0,1)	1	0,570	0,5697	0,57	0,4504
TADR (0,1)	1	0,202	0,2024	0,20	0,6528
TH (0,1)	1	30,567	30,5668	30,57	<0,0001
TP (0,1)	1	1,038	1,0383	1,04	0,3082
TPFC (0,1)	1	0,817	0,8169	0,82	0,3661
DAP (0,1)	1	5,547	5,5468	5,55	0,0185
EXT (0,1)	1	2,425	2,4249	2,42	0,1194
Error	256	231,886	0,9058		
Total	268	372,909			

Según nuestro estudio la transfusión de hematíes presenta una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) con el desarrollo de HIV.

Tabla 30. *Odds ratio* de HIV.

	Odds Ratio	95% CI
APGAR1 categorizada	1,64814	(0,775; 3,506)
SURF (0,1)	1,47301	(0,520; 4,171)
COAM (0,1)	2,30971	(1,097; 4,864)
VMC (0,1)	1,14654	(0,380; 3,464)
VNI (0,1)	8,03368	(1,802; 35,812)
TDOP (0,1)	1,57296	(0,482; 5,133)
TADR (0,1)	1,51875	(0,246; 9,378)
TH (0,1)	10,8696	(4,26; 27,76)
TP (0,1)	2,93792	(0,334; 25,825)
TPFC (0,1)	1,43557	(0,660; 3,125)
DAP (0,1)	2,79480	(1,185; 6,592)
EXT (0,1)	4,33271	(0,611; 30,705)

Como se puede ver, es 10,87 veces más probable que se produzca HIV en los prematuros que reciben transfusión de hematíes que en aquellos que no se transfunden.

La administración de plasma fresco congelado es un factor de riesgo mucho menor para el desarrollo de todos los grados de HIV (OR 1,43557) al igual que la transfusión de plaquetas (OR 2,93792).

También son factores de riesgo de desarrollar HIV el Apgar al primer minuto menor de 7, la administración de surfactante, la presencia de corioamnionitis, la ventilación mecánica convencional y no invasiva, la administración de dopamina y adrenalina, la administración de plaquetas y plasma fresco congelado y la persistencia del ductus arterioso.

#### 4.6.2 HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR GRADO I, II

Se realiza un análisis de la hemorragia intraventricular en grados categorizada (1 y 2). La categoría 1 corresponde a los grados 0, I y II que son los que se estudian en este apartado.

Tabla 31. *Odds ratio* HIV I y II.

	Odds Ratio	95% CI
APGAR1 categorizada	3,05437	(0,878; 10,624)
SURF (0,1)	0,642596	(0,1116; 3,6990)
COAM (0,1)	0,997926	(0,3225; 3,0876)
VMC (0,1)	0,549350	(0,0598; 5,0445)
VNI (0,1)	0,0627187	(0,00212; 1,85711)
TDOP (0,1)	0,913606	(0,3190; 2,6163)
TADR (0,1)	0,355463	(0,0576; 2,1918)
TH (0,1)	0,104520	(0,0258; 0,4242)
TP (0,1)	1,42138	(0,303; 6,670)
TPFC (0,1)	0,689533	(0,2368; 2,0081)
DAP (0,1)	0,396156	(0,1249; 1,2561)
EXT (0,1)	0,0075368	(0,000321; 0,176881)

La OR en caso de transfusión de hematíes frente a HIV I y II es 0,104520 (95% CI, 0,0258;0,4242). Ninguna de las variables estudiadas tiene una OR>1.

#### 4.6.3 HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR GRADO III, IV

Se realiza un análisis de la hemorragia intraventricular en grados categorizada (1 y 2). La categoría 2 se corresponde con los grados III y IV que es la que se estudia en este apartado.

Tabla 32. *Odds Ratio* de HIV III, IV.

	Odds Ratio	95% CI
APGAR1 categorizada	0,327400	(0,0941; 1,1388)
SURF (0,1)	1,55619	(0,270; 8,958)
COAM (0,1)	1,00208	(0,324; 3,100)
VMC (0,1)	1,82033	(0,198; 16,715)
VNI (0,1)	15,9442	(0,54; 472,11)
TDOP (0,1)	1,09456	(0,382; 3,134)
TADR (0,1)	2,81323	(0,456; 17,347)
TH (0,1)	9,56754	(2,357; 38,835)
TP (0,1)	0,703542	(0,1499; 3,3017)
TPFC (0,1)	1,45026	(0,498; 4,224)
DAP (0,1)	2,52426	(0,796; 8,004)
EXT (0,1)	132,682	(5,7; 3113,9)

Es 9,56754 veces más probable que se produzca HIV grados III o IV en los prematuros que reciben transfusión de hematíes que en aquellos que no se transfunden.

La administración de plasma fresco congelado también es factor de riesgo, pero mucho menor que la de hematíes (1,45026). La administración de plaquetas es un factor protector frente al desarrollo de HIV de grados III y IV ya que supone una OR < 1 de 0,703542.

#### 4.6.4 PROGRESIÓN DE LA HEMORRAGIA CON LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

Se categorizan los grados de HIV de modo que: 0 corresponde a la no presencia de ecografía previa, 1 a no presentar HIV o los grados leves y 2 a grados III y IV.

$$Y' = -3,7655 - 0,14270x1 + 3,0695x1 = -0,8417$$

Corresponde con la ecuación que valora la relación de la transfusión de hematíes (que es Y') con la ecografía previa sin HIV o con HIV grado I o II. El resultado de la ecuación es

negativo por lo que no existe relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y la progresión de la HIV a grado I o II (o no progresión de la misma en caso de no existir sangrado previo).

$$Y' = -3,7655 - 0,14270x_2 + 3,0695x_2 = 2,6589$$

Corresponde con la ecuación que valora la relación de la transfusión de hematíes (que es Y') con la ecografía previa con HIV grado III o IV. En este caso el resultado de la ecuación es positivo por lo que podemos inferir que sí existe relación entre la transfusión de hematíes y la progresión de la HIV a grados III y IV.

#### 4.6.5 RELACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES Y MORTALIDAD

Tabla 33. Desviación estadística transfusión de hematíes frente éxitus.

Source	DF	Adj Dev	Adj Mean	Chi-Square	P-Value
Regression	1	21,676	21,6757	21,68	<0,0001
TH (0,1)	1	21,676	21,6757	21,68	<0,0001
Error	268	140,302	0,5235		
Total	269	161,978			

Existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre la transfusión de hematíes en los primeros 10 días de vida y la mortalidad en los RNPT.

Tabla 34. Odds ratio éxitus.

	Odds Ratio	95% CI
TH (0,1)	6,89976	(2,715; 17,537)

Es 6,7 veces más probable que fallezca un RNPT transfundido de hematíes durante los 10 primeros días de vida que un prematuro que no se transfunde.



**5.**

**DISCUSIÓN**





## 5.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hemorragia intraventricular en los RNPT < 1500g incluidos en nuestro estudio es del 50%, bastante mayor que la descrita en la bibliografía en la última década que es de aproximadamente el 20%<sup>3</sup>. Es importante destacar que entre este 50% no se diferencia aquellos RNPT con PRN < 750g en lo que se describe el desarrollo de HIV en aproximadamente el 45-50% de los casos<sup>1</sup>.

Como se ha comentado, durante la primera semana de vida se considera anemia la presencia de un recuento de hematíes por debajo de 5.000.000 por mm<sup>3</sup>, hematocrito central menor del 45% o hemoglobina menor de 15 g/dl. En las muestras de sangre capilares podemos encontrar valores un 10% superior<sup>71</sup>.

La anemia del prematuro es de origen multifactorial. Se debe a una menor producción de eritropoyetina en respuesta a la anemia e hipoxia, menor vida media de los eritrocitos y extracciones venosas frecuentes para las pruebas diagnósticas, limitación en la transferencia de hierro a través de la placenta debido al parto antes de tiempo y la dependencia de la producción hepática de EPO.

La transfusión de concentrado de hematíes es una práctica muy habitual en las unidades de cuidados intensivos, especialmente los neonatales. Los RNPT se encuentran entre la población hospitalizada que más frecuentemente necesita transfusiones. Se estima que al menos el 90% de los RNPT de < 1000g al nacimiento reciben como mínimo una transfusión durante su ingreso<sup>124</sup>. *Strauss RG* estimó que los menores de 1500g reciben 300.000 transfusiones de concentrado de hematíes al año, y cada uno de los pacientes se expone a 8 - 10 donantes durante su ingreso<sup>125</sup>. En nuestro estudio el 33,7% de los RNPT recibieron al menos una transfusión de hematíes durante los primeros 10 días de vida, el 5,56% de plaquetas y el 37,41% de PCF. De nuevo cabe destacar que este análisis comprende a los menores de 1500g, no sólo a los menores

de 1000g que son los que reciben transfusión de hematíes con más frecuencia. También es importante que el estudio de *Strauss RG* comprende todo el ingreso del prematuro y en este trabajo sólo se analizan los primeros 10 días de vida, por eso la incidencia de transfusiones es menor.

## 5.2 COMPLICACIONES

Se sabe poco respecto a la respuesta adaptativa del RNPT a la anemia y el efecto que la transfusión produce en el neonato según el nivel de anemia. *Fredrickson et al.*<sup>126</sup> desarrollaron un estudio para determinar la respuesta a la transfusión de concentrado de hematíes de RNPT con PRN entre 500 y 1300g. Determinaron niveles de ácido láctico, gasto cardiaco y consumo de oxígeno antes y después de transfundir hematíes en dos grupos de prematuros: uno transfundido bajo criterios restrictivos y otro bajo criterios liberales. El gasto cardiaco y la extracción fraccional de oxígeno cayó después de la transfusión en el grupo restrictivo, no en el liberal. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos excepto en un discreto aumento de la  $FiO_2$  después de la transfusión en el grupo liberal. El ácido láctico disminuyó después de la transfusión en ambos grupos, lo que sugiere que la hipoxia tisular está presente antes de la transfusión.

La indicación de transfundir concentrado de hematíes se debe a la intención de mejorar la oxigenación de los tejidos, aunque no está exenta de riesgos.

Se han realizado estudios en adultos en los que se ha encontrado relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y aumento de mortalidad<sup>127</sup>. También se han realizado estudios en la población pediátrica relacionando la transfusión de hematíes después de intervenciones de cirugía cardiaca con una mayor morbilidad<sup>128</sup>. Es de suponer que los neonatos tienen aún más morbilidad asociada a estas transfusiones. Los prematuros son particularmente vulnerables al daño ocasionado por la alteración en la oxigenación tisular. En nuestro estudio se observa una

relación estadísticamente significativa entre la transfusión de hematíes a los RNPT durante los primeros diez días de vida y la mortalidad ( $p < 0,0001$ ). De todos modos es importante destacar que los prematuros que reciben transfusión de hematíes durante los primeros días de vida, con más frecuencia, son los que están más inestables y por lo tanto tienen mayor mortalidad.

Se piensa que las complicaciones de las transfusiones están infradiagnosticadas por la situación crítica de la mayoría de los pacientes en los que se administran. La falta de información sobre los efectos secundarios de las transfusiones supone una limitación para la realización de estudios de calidad<sup>129</sup>.

Cada vez hay más preocupación sobre el efecto deletéreo que puede ocasionar la transfusión de hematíes en el recién nacido. Se han descrito complicaciones únicas en la población de RNPT asociadas a la transfusión de hematíes como el desarrollo de retinopatía de la prematuridad (ROP)<sup>130</sup>, enterocolitis necrosante (NEC)<sup>131</sup>, hemorragia intraventricular<sup>17</sup>, además de muerte<sup>132</sup>. En nuestro estudio existe relación clara entre la transfusión de hematíes y el desarrollo de HIV.

Los potenciales riesgos de la transfusión de hematíes incluyen la infección por sangre contaminada, alteraciones metabólicas y hemodinámicas, hipotermia si no se administra a la temperatura adecuada, enfermedad injerto contra huésped, sobrecarga de hierro y aumento del estrés oxidativo.

Existen pocos estudios sobre la tolerancia a la anemia en los RNPT. Esto sumado a las complicaciones debidas a las transfusiones han contribuido al desarrollo de distintos protocolos de transfusión en las diferentes unidades neonatales del mundo sin llegar a un consenso.

### 5.3 OTROS FACTORES DE RIESGO DE HIV

Son múltiples los factores de riesgo conocidos en el desarrollo de la HIV. Nuestro estudio avala la relación ya conocida de la inestabilidad hemodinámica, administración de soporte inotrópico (excepto adrenalina), administración de surfactante, ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia. También se encuentra relación entre la HIV y el DAP sin observar diferencia entre el tipo de tratamiento ni momento del mismo habiendo estudiado únicamente los primeros 10 días de vida. Es importante tener en cuenta que en los años que comprende el estudio, el tratamiento de elección del DAP es ibuprofeno con paracetamol de segunda línea y sólo se emplea el cierre quirúrgico en los casos en los que el tratamiento farmacológico está contraindicado o no es eficaz. En todos estos casos el momento de la cirugía es pasados los 10 días de vida, por lo que no podemos asegurar que no haya relación entre la HIV y el cierre quirúrgico del DAP.

Un dato importante en nuestro estudio es que no se encuentra relación entre el transporte interhospitalario y la HIV, dato demostrado en múltiples estudios previos. *Mohamed M et al*<sup>34</sup> estudiaron el desarrollo de HIV en los RNPT <1500g entre 1997 y 2004. Encontraron una incidencia mayor de HIV en los PRNT transportados al nacimiento que en los que nacieron en el hospital de referencia. Concluyen que la presencia y severidad de la HIV se relaciona con el transporte interhospitalario. En nuestro estudio sólo 22 pacientes fueron remitidos de otro centro, lo que supone un 8,15% de la muestra total. Quizás el pequeño número de la muestra haya influido en este resultado.

En nuestro estudio tampoco se encuentra relación entre el desarrollo de HIV y la presencia de corioamnionitis materna. Se han realizado múltiples estudios que demuestran esta asociación<sup>133,7</sup>, con lo que no concuerdan nuestros resultados. Esto posiblemente sea debido a la falta de datos en la historia clínica de algunos RNPT debido a su nacimiento en otro centro, a la presencia de parto precipitado y a que, en muchos casos, no tenemos acceso a los datos de

la madre. En nuestro estudio se considera corioamnionitis la presencia de fiebre materna con elevación de marcadores de infección y/o hallazgos histológicos compatibles, pero en muchas ocasiones no existe una adecuada comunicación entre ginecólogos y neonatólogos perdiendo esta información. Por este motivo se piensa que los casos de corioamnionitis en nuestra muestra están infradiagnosticados.

#### **5.4 MOMENTO DE PRESCRIPCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE HEMATÍES**

Existe una gran variabilidad entre centros respecto a la prescripción de transfusiones. La implantación de guías de transfusión en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales es fundamental para reducir el número de transfusiones y de exposición a varios donantes<sup>74,75</sup>. En múltiples situaciones el neonatólogo se enfrenta a un paciente inestable en el que puede considerar necesario administrar concentrado de hematíes por la situación clínica, independientemente de lo que indique el protocolo de cada centro.

Se han desarrollado estudios con el objetivo de determinar el mejor momento para transfundir hematíes a los prematuros y así optimizar la oxigenación en estos pacientes. Los RNPT desarrollan anemia debido a la pérdida iatrogénica de sangre, sepsis, deficiencia de hierro y a la propia anemia de la prematuridad debida a la menor vida media de los hematíes fetales y una mayor velocidad de crecimiento del niño. Se han desarrollado protocolos liberales y restrictivos basados en la opinión de expertos y escasos documentos basados en la evidencia de reciente aparición. No existe un marcador analítico o signo clínico de anemia que indique por sí sólo la necesidad de transfundir. Aun así, la indicación de transfusión en todos estos documentos se realiza basada en el nivel de hemoglobina presente en las muestras venosas.

Como hemos dicho, la decisión de transfundir se basa en el nivel de hemoglobina o hematocrito en muestra venosa o capilar según rangos de referencia. Hay que tener en cuenta la edad postnatal y la situación clínica del neonato, especialmente la necesidad de soporte respiratorio y cantidad de oxígeno, y si existe sintomatología que sugiera inadecuada oxigenación de los tejidos (taquicardia, apneas o escasa ganancia ponderal). Además de la concentración de hemoglobina existen otros factores que influyen en la entrega de oxígeno a los tejidos como son el gasto cardíaco, la tensión arterial, la extracción fraccional de oxígeno y el consumo del mismo. En nuestro estudio se toma como referencia el protocolo de transfusiones en la Unidad de Neonatología del HUMS que se basa en el nivel de hematocrito y la presencia de sintomatología de anemia para indicar la transfusión de hematíes (Anexo 1).

*Bell et al.*<sup>16</sup> desarrollaron un estudio de 100 prematuros con peso al nacimiento entre 500 y 1300g que fueron distribuidos en dos grupos con características demográficas similares (excepto mayor número de varones en el segundo grupo): 51 recibieron transfusiones según protocolo liberal y 49 según protocolo restrictivo. No encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar HIV grado III y IV combinadas. Se observó un aumento de HIV grado IV ( $p$  0,054) en los pacientes tratados según el protocolo restrictivo, estos pacientes también desarrollaron LPV siendo esta relación no estadísticamente significativa. Es importante destacar que en los pacientes que fueron transfundidos según el protocolo restrictivo presentaron más episodios de apnea incluyendo un aumento del número total de los mismos y de la necesidad de estimulación y de ventilación con presión positiva para recuperarse. Nuestro estudio no apoya estos datos ya que encontramos relación entre la administración de transfusión de concentrado de hematíes y el desarrollo de HIV con una clara relación estadística ( $p < 0,0001$ ). También es cierto que en este estudio no se tiene en cuenta la clínica por la que se realizan las transfusiones.

El menor aporte de oxígeno a los tejidos, especialmente al cerebro, debido al mayor número y gravedad de apneas puede ser el mecanismo de lesión en los pacientes que recibieron transfusiones según un protocolo más restrictivo en el estudio planteado por *Bell et al.* Esto su-

giere que debemos plantearnos la presencia de apneas como un criterio clínico para transfundir hematíes.

Otro dato importante del estudio de *Bell et al.* es que la primera ecografía se realizó a los siete días de vida, cuando ya se ha producido la HIV en la gran mayoría de los casos, por lo que no se puede analizar la relación del desarrollo inicial y/o progresión de la HIV con la transfusión. Tras su publicación, este estudio ha sido muy discutido.

Otro estudio importante es el realizado por *Chen et al.*<sup>134</sup> que apoya parcialmente a *Bell et al.* Realizaron un estudio comparando la morbilidad en una población de 36 RNMBP transfundidos bajo dos criterios distintos: uno liberal y otro restrictivo. No encontraron diferencias significativas respecto a HIV, ROP, DAP ni DBP entre los dos grupos a los 28 días de vida. Concluyen recomendando el uso de guías restrictivas debido a las potenciales complicaciones de la transfusión de hematíes, ya que no encuentran ningún beneficio en el uso de protocolos liberales. Como se indica previamente en nuestro estudio sí se encuentra una relación clara entre el desarrollo de HIV y la transfusión de hematíes, así como entre el DAP y la misma.

*Kasat et al.*<sup>93</sup> evaluaron la situación clínica del paciente como potencial marcador de necesidad de transfusión. Estudiaron 111 pacientes ingresados en la UCI NN que precisaron al menos una transfusión de hematíes; 18 (23%) recibieron transfusión estrictamente según las guías, 36 (46%) recibieron transfusión únicamente según la indicación del cuidador (enfermera o facultativo), y 24 (31%) recibieron transfusión basada en las guías actuales y la percepción clínica del cuidador. No existen diferencias significativas entre edad gestacional y peso al nacimiento en los tres grupos. Encontraron que la presencia de taquicardia era el predictor más sensible y que más mejoraba tras la transfusión. Como dato importante observaron que los transfundidos durante la primera semana de vida, en su mayoría prematuros inestables con alta necesidad de soporte respiratorio, presentaban un aumento en la necesidad de oxígeno después de la transfusión. Esto posiblemente se deba a la sobrecarga de volumen.

Uno de los principales problemas de este estudio es la falta de homogeneidad en cuanto al criterio de transfusión de los cuidadores (médicos y enfermeras) y el importante sesgo inteorobservador. Este estudio recomienda el uso de guías con criterios de trasfusión más restrictivos, especialmente en la primera semana de vida, debido al daño que supone la sobrecarga de volumen. No analiza el desarrollo de HIV, pero podríamos considerar el desarrollo de la misma como otro posible daño secundario a la descrita sobrecarga de volumen.

La propia administración del volumen que supone la transfusión es también factor de riesgo para desarrollo de HIV<sup>93</sup>. En las guías actuales se recomienda administrarla en hasta 4 horas, con un máximo de 5ml/kg/h en aquellos pacientes más inestables para intentar disminuir el riesgo de HIV. En nuestro estudio las distintas transfusiones de hemoderivados se realizan a 20ml/kg (Anexo 1) y se administran en una hora las plaquetas, dos el plasma fresco congelado y tres o cuatro los hematíes. Aun así en nuestro estudio, la administración de hematíes presenta OR 10,8696 mucho mayor que las demás transfusiones para el desarrollo de HIV (95% CI, 4,26; 27,76).

En caso de ser la relación entre HIV y transfusión de hematíes debida a la carga de volumen, debería de estar igualmente relacionada con la transfusión del resto de hemoderivados. En nuestro trabajo sí encontramos diferencia entre la administración de distintos hemoderivados: la OR de presentar HIV tras transfusión de plaquetas es de 2,93972 (95% CI, 0,334; 25,825) no siendo estadísticamente significativo ( $p=0,3312$ ), en caso de plasma fresco congelado encontramos OR 1,43557 (95% CI, 0,660; 3,125) tampoco encontrando relación significativa ( $p=0,3622$ ). El OR de la administración de hematíes es mucho mayor, de 10,8696 con una relación claramente significativa ( $p<0,0001$ ).

*Dos santos et al.*<sup>78</sup> estudiaron la transfusión de concentrado de hematíes como factor independiente de mortalidad intrahospitalaria. Realizaron un estudio multicéntrico en el que participaron 8 hospitales brasileños. Incluyeron 1077 RNPT entre 23<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> SEG sin ninguna



malformación congénita. Cabe destacar que el número de transfusiones fue mayor en los RNPT que desarrollaron HIV ( $p < 0,001$ ). También observaron un aumento en la mortalidad intrahospitalaria en los neonatos transfundidos ( $p < 0,001$ ). Realizaron un análisis de regresión logística y estudio multivariante en el que el riesgo de mortalidad intrahospitalaria seguía siendo mayor en los RNPT transfundidos en al menos una ocasión durante los primeros 28 días de vida. A mayor número de transfusiones mayor riesgo de mortalidad. Estos datos concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio donde también se observa una relación significativa entre la transfusión de hematíes y la mortalidad ( $p < 0,0001$ ) con una OR de 6,89976 (95% CI, 2,715; 17,537). Esta asociación puede deberse a la transfusión de hematíes junto con otros factores ya que los prematuros que con más frecuencia reciben transfusiones son los críticamente enfermos y, por lo tanto, aquellos que presentan mayor índice de mortalidad intrahospitalaria.

*Wang et al.*<sup>135</sup> también llevaron a cabo un estudio para determinar la asociación entre la transfusión de concentrado de hematíes y la mortalidad intrahospitalaria y morbilidad a corto plazo, especialmente el neurodesarrollo posterior en los recién nacidos de extremado bajo peso (RNEBP). Incluyeron en el estudio 120 RNEBP. Encontraron relación significativa entre el número de transfusiones de hematíes durante los 7 primeros días de vida y la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,003$ ), relación que persiste después de ajustar edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar al minuto y a los cinco minutos y nivel inicial de hemoglobina. También encontraron relación entre el número de transfusiones de hematíes durante los 7 primeros días de vida y el desarrollo de HIV severa (grado III o IV). Estos resultados coinciden con los comentados previamente de *Dos Santos et al.*<sup>78</sup> Para el seguimiento neurológico excluyen a los pacientes con HIV severa e intervenidos de NEC, quizás por este motivo no se encontró relación estadísticamente significativa con el número de transfusiones. Aunque este estudio muestra una relación entre la transfusión de hematíes y la HIV durante la primera semana de vida, no se puede determinar con seguridad que la transfusión no sea debida a la hemorragia en sí, ya que la mayoría de los sangrados intraventriculares ocurren durante esta primera semana de vida.

Se han planteado más estudios retrospectivos para determinar el efecto de la transfusión de hematíes. *Valieva et al.*<sup>136</sup> estudiaron 47 RNPT con PRN 500g-1000g con  $\leq 28$  SEG que fueron transfundidos durante su ingreso. Encontraron mayor número y volumen de transfusiones a menor peso y edad gestacional ( $p < 0,05$ ). No encontraron relación entre la transfusión de hematíes y disminución en la frecuencia cardíaca como se había visto en estudios previos<sup>93</sup>. Sí encontraron relación significativa ( $p < 0,05$ ) entre la transfusión de concentrado de hematíes y la disminución en el número de episodios de apnea al día, al igual que *Bell et al.*<sup>16</sup> No encontraron asociación entre el hematocrito al nacimiento y la HIV ni entre el hematocrito previo a la primera transfusión y la HIV. También observaron aumento de la necesidad de soporte respiratorio después de la transfusión, al igual que *Kasat et al.*<sup>137</sup>

El mayor estudio multicéntrico realizado “*Premature Infants in Need of Transfusion*” o PINT<sup>138</sup> compara el desarrollo de ROP, DBP, HIV y muerte en prematuros transfundidos bajo dos criterios distintos; liberal y restrictivo. Incluye RNPT con PRN  $< 100g$ ,  $< 31$  SEG y menos de 48 horas de vida al entrar en el estudio: 223 pacientes se incluyeron en el grupo restrictivo y 228 en el liberal, ambos grupos similares en cuanto a variables maternas y neonatales. La determinación de daño cerebral en este estudio incluye hallazgos ecográficos y la escasa diferencia encontrada beneficia al grupo transfundido bajo criterios restrictivos. Encuentra una diferencia de hemoglobina de 10g/L entre ambos grupos durante las primeras 4 semanas de vida sin aumento de mortalidad ni morbilidad neonatal. Esto apoya la utilización de protocolos de actuación más restrictivos.

*Baer et al.* han planteado varios estudios para determinar, por un lado, los factores de riesgo para el desarrollo de HIV<sup>17</sup> y, en segundo lugar, la asociación de la progresión de HIV con la transfusión de hematíes<sup>139</sup>. En su primer estudio incluyen 54 RNMBP que durante su ingreso desarrollaron HIV teniendo una ecografía TF previa normal y los compararon con un grupo de controles de características perinatales similares. Encontraron relación entre una o más transfusiones de hematíes durante las primeras 24 horas de vida y el desarrollo de HIV ( $p$

<0,005). Esta relación estadística se mantiene durante las primeras 72 horas de vida ( $p < 0,006$ ). Durante el periodo en el que la ecografía TF fue normal el 67% de los casos recibieron transfusión de hematíes frente al 31% de los controles ( $p = 0,000$ ). Realizaron un análisis de regresión logística donde se mantenía la transfusión de hematíes como factor de riesgo para desarrollar HIV entre otros como el soporte hemodinámico. En nuestro estudio también encontramos relación estadísticamente significativa entre la transfusión de hematíes y el desarrollo de HIV ( $p < 0,0001$ ) pero analizamos los primeros 10 días de vida en general sin discernir entre las primeras 24 o 72 horas como hacen *Baer et al.* También encontramos relación estadísticamente significativa entre la HIV y la necesidad de tratamiento con adrenalina (OR 1,51875) o dopamina (OR 1,57296).

*Baer et al.* plantean un segundo estudio para intentar esclarecer por qué en algunos neonatos con HIV grado I el sangrado progresa a grado III o IV, y en otros se mantiene estable<sup>139</sup>. Estudian 417 neonatos con HIV grado I de los que 55 sufren progresión en 2 – 10 días a un mayor grado de hemorragia. Mediante un estudio de regresión logística vieron que una mayor edad gestacional se asociaba a menor posibilidad de extensión del sangrado, y que la administración de hematíes antes de la progresión de la HIV se relacionaba con mayor posibilidad de aumento del sangrado. Encontraron que cada transfusión de concentrado de hematíes administrada durante la primera semana de vida doblaba el riesgo de desarrollar HIV severa (RR 2,02; 95% CI, 1,54-3,33). El antecedente más significativo encontrado en la progresión de la HIV fue la administración de concentrado de hematíes. En nuestro estudio analizamos la progresión de la HIV tras transfusión de hematíes y únicamente se encuentra relación con progresión a grado III o IV, no a grados leves.

*Robert D et al.*<sup>131</sup> también describieron la relación entre la administración precoz de concentrado de hematíes y el desarrollo o progresión de la HIV. Estudiaron 54 RNPT de muy bajo peso que tenían una o más ecografías TF normales con desarrollo posterior de HIV grado III o IV y realizaron un estudio de caso control con homogeneidad en factores perinatales (Apgar,

PRN, EG, administración prenatal de corticoides). Encontraron que la administración precoz de CH es un factor de riesgo independiente para desarrollar HIV severa. También analizaron 55 RNTP de muy bajo peso con HIV grado I inicial que posteriormente progresó a grado III o IV comparándolos con 55 controles. Utilizaron un análisis de regresión logística encontrando como variable más significativa asociada a la extensión de la hemorragia intraventricular la transfusión de CH mientras la HIV era grado I.

Nuestros resultados concuerdan con los descritos por *Robert D y Baer et al.* ya que también encontramos relación entre la administración de hematíes y la progresión de la HIV a grado III y IV. Es importante destacar que en nuestro estudio no se encuentra relación entre esta transfusión de hematíes y el desarrollo de HIV cuando no estaba presente previamente o con progresión de la misma a grados leves (I y II). Este es un dato importante que obliga a plantearse la relación entre el desarrollo de la HIV y la transfusión de hematíes ya que en nuestro estudio el control ecográfico no es inmediatamente posterior a la transfusión. Esa transfusión puede ser el origen del sangrado o la consecuencia del mismo. El hecho de que únicamente encontremos relación con HIV moderada y severa puede ser debido a que en estos casos el sangrado es mayor y por lo tanto produzca un grado de anemización que requiera transfusión, o debido al daño generado por la transfusión que de lugar a HIV moderada o severa. Para determinar este hecho es importante plantear estudios prospectivos.

Estos estudios son retrospectivos por lo que tienen ciertas limitaciones. Pueden mostrar asociaciones y generar hipótesis plausibles, pero es muy difícil que muestren una relación causal. No podemos asegurar que la progresión de la hemorragia se deba a la transfusión de hematíes y no al sangrado que motiva la indicación de la transfusión.

También es importante señalar que no todos los neonatos con HIV severa recibieron transfusión de CH, ni en todos los casos que se transfundió CH posteriormente desarrollaron HIV severa. No consideramos que la relación de la transfusión de concentrado de hematíes sea

causa-efecto en el desarrollo de HIV, pero sí se debe destacar que la reducción de la transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros días de vida podría dar lugar a una menor incidencia de desarrollo de HIV.

*Christensen et al.*<sup>140</sup> han minimizado las extracciones del neonato observando disminución de la incidencia de HIV ( $p=0,01$ ). Plantean la importancia de evitar transfundir durante los primeros días de vida disminuyendo las extracciones sanguíneas en estos niños, y sugieren que los análisis iniciales se realicen de sangre de la placenta en lugar de extraer la muestra directamente del neonato al ingreso en la unidad.

En nuestro trabajo, al igual que en los citados previamente, se observa relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y el desarrollo de HIV. Pero no todos los prematuros transfundidos desarrollan HIV ni todos los que desarrollan HIV son transfundidos, por eso se plantea que la transfusión de concentrado de hematíes influye en el desarrollo de la HIV en algunos neonatos con predisposición al desarrollo de la misma. Es posible que haya identificado un nuevo factor de riesgo que se suma al origen multifactorial de la HIV.

## **5.5 DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

Hay que tener en cuenta que es un estudio retrospectivo por lo que las ecografías transfontanelares revisadas han sido realizadas por distintos facultativos y con distintos ecógrafos a lo largo de los seis años del estudio. No todos los pacientes tienen el mismo número de ecografías ni han sido realizadas con las mismas horas de vida.



**6.**

**CONCLUSIONES**





### **PRIMERA CONCLUSIÓN**

Existe relación significativa entre la transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros 10 días de vida y el desarrollo de hemorragia intraventricular.

La reducción de la transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros días de vida podría dar lugar a una menor incidencia de desarrollo de HIV.

### **SEGUNDA CONCLUSIÓN**

No podemos asegurar que la progresión de la hemorragia se deba a la transfusión de hematíes y no al sangrado que motiva la indicación de la transfusión. Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar una relación causal.

### **TERCERA CONCLUSIÓN**

Existe un riesgo mucho mayor de desarrollar HIV tras la administración de hematíes que con otros hemoderivados.

### **CUARTA CONCLUSIÓN**

Existe riesgo de progresión de la HIV a grado III o IV tras la transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros 10 días de vida.

### **QUINTA CONCLUSIÓN**

Existe asociación entre mortalidad y transfusión de concentrado de hematíes durante los primeros 10 días de vida.

## SEXTA CONCLUSIÓN

Es fundamental disponer de guías clínicas basadas en evidencia, para disminuir el número de transfusiones y el número de donantes al que se exponen los RNPT<sup>125</sup>. Esto disminuye el número total de transfusiones y la incidencia de desarrollo de HIV<sup>141</sup>.

## SÉPTIMA Y ÚLTIMA

Dada la relación de la transfusión de concentrado de hematíes con el desarrollo de HIV es importante mantener un buen hematocrito al nacimiento, para conseguir esto se recomienda instaurar varias medidas<sup>142</sup>:

- Pinzamiento tardío del cordón umbilical al nacimiento o “*milking*”<sup>39</sup>.
- Reducir las extracciones para analíticas, emplear micromuestras cuando sea necesario realizarlas.
- Extraer sangre de cordón umbilical para realizar el primer análisis al nacimiento en lugar de obtener la muestra del paciente al ingreso en la unidad. Esta técnica se asocia con un mayor nivel de hemoglobina en la primera semana de vida<sup>143</sup> y una menor prevalencia de HIV a la semana de vida<sup>140</sup>.

**7.**

**BIBLIOGRAFÍA**



1. Ballabh, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr. Res.* **67**, 1-8 (2010).
2. Kadri H., Mawla AA., Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Child's Nerv. Syst.* **22**, 1086-1090 (2006).
3. Groenendaal F., Termote J., Van der Heide-Jalving M., Van Haastert I. & de Vries L. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr.* **99**, 354-358 (2010).
4. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin. Perinatol.* **36**, 737-62, v (2009).
5. Kaiser JR., Gauss CH., Pont MM., Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* **26**, 279-285 (2006).
6. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J. Neurosurg. Pediatr.* **9**, 242-258 (2012).
7. Linder N., Haskin O., Levit O., Klinger G., Prince T., Naor N., Turner P., Karmazyn B., Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* **111**, e590-5 (2003).
8. Thome, U., Ulrich H., Orsolya G-B., Bettina B., Manuel S., Hans F., Oliver R., Stefan A. *et al.* Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised

- to different PCO<sub>2</sub> targets: the PHELBI follow-up study. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* (2017).
9. Wu TW., Azhibekov T., Seri I. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatr. Neonatol.* (2015).
  10. Su BH., Lin HY., Huang FK., Tsai ML., Huang YT. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatr. Neonatol.* (2016).
  11. Noori S., McCoy M., Friedlich P., Bright B., Gottipati V., Seri I., Sekar K. Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics* **123**, e138-e144 (2009).
  12. Bates S., David O., Karen L., Paul M., Richard W., David E., Axel H. Superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **29**, 1581-1587 (2016).
  13. Bruschetti M., Bruschetti M., Romantsik O., Zappettini S., Banzi R., Ramenghi LA., Calero M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Bruschetti, M.) CD011718 (John Wiley & Sons, Ltd, 2016).
  14. Bruschetti, M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Bruschetti, M.) **3**, CD011636 (John Wiley & Sons, Ltd, 2016).
  15. Christensen R.D., Vickie L., Diane K., Sarah J., Larry D., Erick H. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion* **54**, 104-108 (2014).

16. Bell EF., Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, Cress GA, Johnson KJ, Kromer IJ, Zimmerman MB. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* **115**, 1685-91 (2005).
17. Baer VL., Lambert DK., Henry E., Snow GL., Butler A., Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* **51**, 1170-8 (2011).
18. Papile LA., Burstein J., Burstein R., Koffler H., Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage. *J. Pediatr.* **93**, 834-6 (1978).
19. Szpecht D., Wiak K., Braszak A., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Child's Nerv. Syst.* **32**, 2097-2103 (2016).
20. Been JV., Degraeuwe PL., Kramer BW., Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: A meta-analysis. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 113-122 (2011).
21. Tauscher MK., Berg D., Brockmann M., Seidenspinner S., Speer CP., Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol. Neonate* **83**, 166-70 (2003).

22. Gould DB., Campbell P., Guido J., Saskia E., Richard S., John C., Umberto A., Marjo S., Peter H., Simon WM. Mutations in Col4a1 Cause Perinatal Cerebral Hemorrhage and Porencephaly. *Science (80-. )*. **308**, 1167-1171 (2005).
23. Vannemreddy P., Notarianni, C., Yanamandra K., Napper D., Bocchini J. Is an endothelial nitric oxide synthase gene mutation a risk factor in the origin of intraventricular hemorrhage? *Neurosurg. Focus* **28**, E11 (2010).
24. Poggi C., Chiara P., Betti G., Anna V., Elisabetta P., Rosanna A., Carlo D. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **25**, 123-126 (2012).
25. Ment LR., Ulrika Å., Charles RB., Henrietta SB. , Waldemar AC., Jeffrey RK., Aiping L., Charles Michael C., Jeffrey M., Grier P., Mikko H., Richard P., Heping Z. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin. Perinatol.* **39**, 592-603 (2015).
26. Wallin LA., Rosenfeld CR., Laptook AR., Maravilla AM., Strand C., Campbell N., Dowling S., Lasky RE. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum. Dev.* **23**, 129-37 (1990).
27. Audeh S., Smolkin T., Bental Y., Haramati Z., Blazer S., Litig E., Biton R., Dolberg S., Makhoul IR. Does admission hypothermia predispose to intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants? *Neonatology* **100**, 373-9 (2011).
28. Papile LA., Burstein J., Burstein R., Kofler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* **92**, 529-534 (1978).



29. Volpe, J. J. in *Neurology of the newborn* 451 (2001).
30. Bravo C., Cano P., Conde R., Gelabert M., Pulido P., Ros B., Miranda P. Hidrocefalia poshemorrágica asociada a la prematuridad: evidencia disponible diagnóstica y terapéutica. *Neurocirugia* **22**, 381-400 (2011).
31. Ment LR., Bada HS., Barnes P., Grant PE., Hirtz D., Papile LA., Pinto-Martin J., Rivkin M., Slovis TL. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* **58**, 1726-1738 (2002).
32. Kaeppler C., Switchenko N., DiGeronimo R., Yoder BA. Do normal head ultrasounds need repeating in infants less than 30 weeks gestation? *J. Matern. Neonatal Med.* **29**, 1-5 (2015).
33. Brouwer AJ., Groenendaal F., Benders NL., De Vries LS. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: What is new? *Neonatology* **106**, 296-303 (2014).
34. Mohamed MA., Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **95**, F403-7 (2010).
35. Dani C., Poggi C., Bertini G., Pratesi S., Di Tommaso M., Scarselli G., Rubaltelli F. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **23**, 1419-1423 (2010).

36. Zhu JJ., Bao YY., Zhang GL., Ma LX., Wu MY. No relationship between mode of delivery and neonatal mortality and neurodevelopment in very low birth weight infants aged two years. *World J. Pediatr.* **10**, 227-31 (2014).
37. Crowley, P. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Crowley, P.) CD000065 (John Wiley & Sons, Ltd, 1996).
38. Rabe H., Reynolds GJ., Diaz-Rosello JL. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Rabe, H.) CD003248 (John Wiley & Sons, Ltd, 2004).
39. Dang D., Chuan Z., Shan S., Xin M., Xiaoming LV., Hui W. Umbilical cord milking reduces need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in preterm infants: Meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **41**, 890-895 (2015).
40. Mercer JS., Vohr BR., McGrath MM., Padbury JF., Wallach M., Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* **117**, 1235-42 (2006).
41. Fowlie PW., Davis PG., McGuire W. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Fowlie, P. W.) CD000174 (John Wiley & Sons, Ltd, 2010).
42. Brion LP., Bell EF., Raghuvver TS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Brion, L. P.) CD003665 (John Wiley & Sons, Ltd, 2003).
43. Smit E., Odd D., Whitelaw A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Odd, D.) CD001691 (John Wiley & Sons, Ltd, 2013).

- 
44. Crowther CA., Crosby DD., Henderson-Smart DJ. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Crowther, C. A.) CD000229 (John Wiley & Sons, Ltd, 2010).
  45. Van Overmeire B., Allegaert K., Casaer A., Debauche C., Decaluwé W., Jespers A., Weyler J., Harrewijn I., Langhendries JP. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **364**, 1945-1949 (2004).
  46. Bassan H., Benson CB., Limperopoulos C., Feldman HA., Ringer SA., Veracruz E., Stewart JE., Soul JS., Disalvo DN., Volpe JJ., du Plessis AJ. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* **117**, 2111-8 (2006).
  47. Murphy BP., Inder TE., Rooks V., Taylor GA., Anderson NJ., Mogridge N., Horwood LJ., Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **87**, 37-41 (2002).
  48. Brouwer A., Groenendaal F., van Haastert IL., Rademaker K., Hanlo P., de Vries L. Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation. *J. Pediatr.* **152**, 648-654 (2008).
  49. Levene, MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child.* **56**, 900-904 (1981).
  50. Veyrac C., Couture A., Saguintaah M., Baud C. Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatr Radiol.* **36**, 626-635 (2006).

51. Soul JS., Eichenwald E., Walter G., Volpe JJ., Du Plessis AJ. CSF Removal in Infantile Posthemorrhagic Hydrocephalus Results in Significant Improvement in Cerebral Hemodynamics. *Pediatr. Res.* **55**, 872-876 (2004).
52. De Vries LS., Liem KD., Van Dijk K., Smit BJ., Sie L., Rademaker KJ., Gavilanes AW. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr.* **91**, 212-7 (2002).
53. Mazzola CA., Choudhri AF., Auguste KI., Limbrick DD., Rogido M., Mitchell L., Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J. Neurosurg. Pediatr.* **14**, 8-23 (2014).
54. Pulido-Rivas P., Martínez-Sarries FJ., Ochoa M., Sola RG. Tratamiento de la hidrocefalia secundaria a hemorragia intraventricular en el prematuro. Revisión bibliográfica. *Rev. Neurol.* **44**, 616-624 (2007).
55. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000216 (2001).
56. Shooman D., Portess H., Sparrow O. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res.* **6**, 1 (2009).
57. Wang JY., Amin AG., Jallo GI., Ahn ES. Ventricular reservoir versus ventriculosubgaleal shunt for posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: infection risks and ventriculoperitoneal shunt rate. *J Neurosurg Pediatr. J Neurosurg Pediatr.* **14**, 447-454 (2014).

- 
58. Chamiraju P., Bhatia S., Sandberg DI., Ragheb J. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *J. Neurosurg. Pediatr.* **13**, 433-439 (2014).
59. Whitelaw A., Jary S., Kmita G., Wroblewska J., Musialik-Swietlinska E., Mandera M., Hunt L., Carter M., Pople I. Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* **125**, e852-8 (2010).
60. Whitelaw A., Evans D., Carter M., Thoresen M., Wroblewska J., Mandera M., Swietlinski J., Simpson J., Hajivassiliou C., Hunt LP., Pople I. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* **119**, e1071-8 (2007).
61. Zaben M., Finnigan A., Bhatti MI., Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br. J. Neurosurg.* **30**, 7-10 (2016).
62. Limperopoulos C., Benson CB., Bassan H., Disalvo DN., Kinnamon DD., Moore M., Ringer SA., Volpe JJ., Du Plessis AJ. Cerebellar Hemorrhage in the Preterm Infant: Ultrasonographic Findings and Risk Factors. *Pediatrics* **116**, 717-724 (2005).
63. Tam EW., Rosenbluth G., Rogers E., Ferriero D., Glidden D., Goldstein R., Glass H., Piecuch R., Barkovich A. Cerebellar hemorrhage on MRI in preterm newborns associated with abnormal neurological outcome. *J Pediatr* **158**(2):245-50 (2015).
64. Bassan H., Limperopoulos C., Visconti K., Mayer DL., Feldman HA., Avery L., Benson CB., Stewart J., Ringer SA., Soul JS., Volpe JJ., Du Plessis AJ. Neurodevelopmental

- Outcome in Survivors of Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics* **120**, 785-792 (2007).
65. Roze E., Van Braeckel KN., Van der Veere CN., Maathuis CG., Martijn A., Bos AF. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* **123**, 1493-500 (2009).
66. Tsai AJ., Lasky RE., John SD., Evans PW., Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J. Perinatol.* **34**, 399-404 (2014).
67. Ann Wy P., Rettiganti M., Li J., Yap V., Barrett K., Whiteside-Mansell L., Casey P. Impact of intraventricular hemorrhage on cognitive and behavioral outcomes at 18 years of age in low birth weight preterm infants. *J. Perinatol.* **35**, 511-5 (2015).
68. Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* **133**, 55-62 (2014).
69. Davis AS., Hintz SR., Goldstein RF., Ambalavanan N., Bann CM., Stoll BJ., Bell EF., Shankaran S., Laptook AR., Walsh MC., Hale EC., Newman NS., Das A., Higgins RD. Outcomes of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage. *J. Perinatol.* **34**, 203-208 (2014).
70. Ahn SY., Chang YS., Park WS. Mesenchymal stem cells transplantation for neuroprotection in preterm infants with severe intraventricular hemorrhage. *Korean J. Pediatr.* **57**, 251-256 (2014).

- 
71. Arca G. Anemia neonatal. *Protoc. Neonatol.* 363-371 (2008).
72. Ohlsson A., Sm A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants ( Review ). *Cochrane Database Syst. Rev.* 1-4 (2014).
73. Neubauer AP., Voss W., Wachtendorf M., Jungmann, T. Erythropoietin improves neuro-developmental outcome of extremely preterm infants. *Ann. Neurol.* **67** (2010).
74. Bifano EM., Miggiani WP., P. P. Impact of transfusion guidelines on transfusion practice in premature infants. *Pediatr Res* **35**, 216A (1994).
75. Miyashiro AM., Santos ND., Guinsburg R., Kopelman BI., Peres CA., Taga MF., Shinzato AR., Costa HP. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: A multicentre trial. *Vox Sang.* **88**, 107-113 (2005).
76. Vamvakas EC., Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev.* **21**, 327-348 (2007).
77. Tinmouth A., Fergusson D., Yee IC., Hébert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* **46**, 2014-2027 (2006).
78. Dos Santos AM., Guinsburg R., de Almeida MF., Procianoy RS., Leone CR., Marba ST., Rugolo LM., Fiori HH., Lopes JM., Martinez FE. Red Blood Cell Transfusions are Independently Associated with Intra-Hospital Mortality in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *J. Pediatr.* **159**, 371-376.e3 (2011).

79. Keir AK., McPhee AJ., Andersen CC., Stark MJ. Plasma cytokines and markers of endothelial activation increase after packed red blood cell transfusion in the preterm infant. *Pediatr. Res.* **73**, 75-9 (2013).
80. Ren Y., Lin CL., Li Z., Chen XY., Huang X., Lui V., Nicholls J., Lan HY., Tam PK. Up-regulation of macrophage migration inhibitory factor in infants with acute neonatal necrotizing enterocolitis. *Histopathology* **46**, 659-667 (2005).
81. Backes CH., Rivera BK., Haque U., Bridge JA., Smith CV., Hutchon DJ., Mercer JS. Placental Transfusion Strategies in Very Preterm Neonates. *Obstet. Gynecol.* **124**, 47-56 (2014).
82. Collard, K., White, D., Copplestone, A. The effect of maximum storage on iron status, oxidative stress and antioxidant protection in paediatric packed cell units. *Blood Transfus* **11**, 419-25 (2013).
83. Dani C., Pezzati M., Martelli E., Prussi C., Bertini G., Rubaltelli FF. Effect of blood transfusions on cerebral haemodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr.* **91**, 938-41 (2002).
84. Sloan SR. Neonatal transfusion review. *Paediatr. Anaesth.* **21**, 25-30 (2011).
85. Gladwin MT., Kim-Shapiro DB. Storage lesion in banked blood due to hemolysis-dependent disruption of nitric oxide homeostasis. *Curr. Opin. Hematol.* **16**, 515-23 (2009).
86. Gauvin F., Spinella PC., Lacroix J., Choker G., Ducruet T., Karam O., Hébert PC., Hutchison JS., Hume HA., Tucci M. Association between length of storage of transfused red



- blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* **50**, 1902-13 (2010).
87. Karam O., Tucci M., Bateman ST., Ducruet T., Spinella PC., Randolph AG., Lacroix J. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Crit. Care* **14**, R57 (2010).
  88. Fergusson D., Hutton B., Hogan DL., LeBel L., Blajchman MA., Ford JC., Hebert P., Kakadekar A., Kovacs L., Lee S., Sankaran K., Shapiro S., Smyth JA., Ramesh K., Bouali NR., Tinmouth A., Walker R. The Age of Red Blood Cells in Premature Infants (ARIPi) Randomized Controlled Trial: Study Design. *Transfus. Med. Rev.* **23**, 55-61 (2009).
  89. Fergusson DA., Hébert P., Hogan DL., LeBel L., Rouvinez-Bouali N., Smyth JA., Sankaran K., Tinmouth A., Blajchman MA., Kovacs L., Lachance C., Lee S., Walker CR., Hutton B., Ducharme R., Balchin K., Ramsay T., Ford JC., Kakadekar A., Ramesh K., Shapiro S. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPi randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* **308**, 1443-51 (2012).
  90. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J. Clin. Pediatr.* **3**, 19-29 (2014).
  91. Olbina G., Franz AR. Short-Term Effects of Blood Transfusions on Hepcidin in Preterm Infants. *Neonatology*. 205-210 (2015).
  92. Tinmouth A., Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus. Med. Rev.* **15**, 91-107 (2001).

93. Kasat K., Hendricks-Muñoz KD., Mally PV. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus.* **9**, 86-94 (2011).
94. Banerjee J., Leung TS., Aladangady N. Cerebral blood flow and oximetry response to blood transfusion in relation to chronological age in preterm infants. *Early Hum. Dev.* (2015).
95. Bailey SM., Hendricks-Muñoz KD., Wells JT., Mally P. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. *Am. J. Perinatol.* **27**, 445-53 (2010).
96. Seidel D., Bläser A., Gebauer C., Pulzer F., Thome U., Knüpfer M. Changes in regional tissue oxygenation saturation and desaturations after red blood cell transfusion in preterm infants. *J. Perinatol.* 282-287 (2013).
97. Yamamoto A., Yokoyama N., Yonetani M., Uetani Y., Nakamura H., Nakao H. Evaluation of change of cerebral circulation by SpO<sub>2</sub> in preterm infants with apneic episodes using near infrared spectroscopy. *Pediatr. Int.* **45**, 661-4 (2003).
98. Sandal G., Oguz SS., Erdeve O., Akar M., Uras N., Dilmen U. Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. *Transfusion* **54**, 1100-1105 (2014).
99. Bailey SM., Hendricks-Muñoz KD., Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion* **52**, 252-60 (2012).

100. Dani C., Pratesi S., Fontanelli G., Barp, J., Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. *Transfusion* **50**, 1220-6 (2010).
101. Wardle SP., Weindling AM. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Semin. Perinatol.* **25**, 60-4 (2001).
102. Van Hoften R., Verhagen EA., Keating P., Ter Horst HJ., Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **95**, F352-8 (2010).
103. Gow AJ. Nitric Oxide, Hemoglobin, and Hypoxic Vasodilation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **32**, 479-482 (2005).
104. Parikh AA., Ellis L.M. The vascular endothelial growth factor family and its receptors. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **18**, 951-971 (2004).
105. Ergenekon E., Bozkaya D., Goktas T., Erbas D., Yucel A., Turan O., Hirfanoglu I., Onal E., Turkyilmaz C., Koc E., Atalay Y. Are serum nitric oxide and vascular endothelial growth factor levels affected by packed red blood cell transfusions? *Hematology* **15**, 170-173 (2010).
106. Balegar KK., Stark MJ., Briggs N., Andersen CC. Early Cerebral Oxygen Extraction and the Risk of Death or Sonographic Brain Injury in Very Preterm Infants. *J. Pediatr.* **164**, 475-480.e1 (2014).

107. Noori S., McCoy M., Anderson MP., Ramji F., Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J. Pediatr.* **164**, 264-70-3 (2014).
108. Andersen CC., Karayil SM., Hodyl NA., Stark MJ. Early red cell transfusion favourably alters cerebral oxygen extraction in very preterm newborns. *Arch. Dis. Child.* 1-4 (2015).
109. Nelle M., Höcker C., Zilow EP., Linderkamp O. Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **71**, F45-8 (1994).
110. Lipp-Zwahlen AE., Müller A., Tuchschnid P., Duc G. Oxygen affinity of haemoglobin modulates cerebral blood flow in premature infants. A study with the non-invasive xenon-133 method. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* **360**, 26-32 (1989).
111. Moro Serrano M., Fernández Pérez C., Figueras Alloy J., Pérez Rodríguez J., Coll E., Doménech Martínez E., Jiménez R., Pérez Sheriff V., Quero Jiménez J., Roques Serradilla V. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An. Pediatría* **68**, 181-188 (2008).
112. Chen CY., Wang KG., Chang TY., Chen CP., Loo JH. Effects of Antenatal Betamethasone and Dexamethasone in Preterm Neonates. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **44**, 247-251 (2005).
113. Kent AL., Wright I. MR., Abdel-Latif ME. New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Mortality and Adverse Neurologic Outcomes Are Greater in Preterm Male Infants. *Pediatrics* **129**, 124-131 (2012).
114. PA. C. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obs. Gynecol* **173**, 322-35 (1995).

- 
115. Sweet DG., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad OD., Siemeoni U., Speer CP., Vento M., Visser GH., Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 107-125 (2016).
116. De Bonrosto Torralba C. *Protocolo de Actuación ante la Clínica de Amenaza de Parto Pretérmino*. (2015).
117. Crowther CA., Doyle LW., Haslam RR., Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group, H. J. E., Crowther, C. A., Hiller, J. E., Doyle, L. W. & Haslam, R. R. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *Jama* **290**, 2669 (2003).
118. Perlman JM., Risser RC., Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr. Neurol.* **17**, 29-33 (1997).
119. Zeballos Sarrato G., Salguero García E., Aguayo Maldonado J., Gómez Robles C., Thió Lluch M., Iriando Sanz M. Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal. *An Pediatr* 86, 51-9 (2015).
120. Shankaran S., Lin A., Maller-Kesselman J., Zhang H., O'Shea TM., Bada HS., Kaiser JR., Lifton RP., Bauer CR., Ment LR. Maternal race, demography and health care disparities impact risk for IVH in preterm neonates on behalf of the Gene Targets for Intraventricular Hemorrhage. *J. Pediatr* (2014).
121. Carrasco, J. L. *El método estadístico en la investigación médica*. 392 (1982).
122. Carrasco, J. L. *El método estadístico en la investigación médica*. 167-174 (1982).

123. Everitt, B. S. *The Analysis of Contingency Tables*. 46-51 (1977).
124. Levy GJ., Strauss RG., Hume H., Schloz L., Albanese MA., Blazina J., Werner A., Sotelo-Avila C., Barrasso C., Blanchette V., *et al.* National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy. *Pediatrics* **91**, 523-9 (1993).
125. Strauss, R. G. Transfusion therapy in neonates. *Am. J. Dis. Child.* **145**, 904-11 (1991).
126. Fredrickson LK., Bell EF., Cress GA., Johnson KJ., Zimmerman MB., Mahoney LT., Widness JA., Strauss RG. Acute Physiological Effects of Packed Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants with Different Degrees of Anemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **96**, 249-253 (2011).
127. Kamper-Jorgensen M., Ahlgren M., Rostgaard K., Melbye M., Edgren G., Nyrén O., Reilly M., Norda R., Titlestad K., Tynell E., Hjalgrim H. Survival after blood transfusion. *Transfusion* **48**, 2577-2584 (2008).
128. Székely A., Cserép Z., Sápi E., Breuer T., Nagy CA., Vargha P., Hartyánszky I., Szatmári A., Treszl A. Risks and Predictors of Blood Transfusion in Pediatric Patients Undergoing Open Heart Operations. *Ann. Thorac. Surg.* **87**, 187-197 (2009).
129. Keir A., Pal S., Trivella M., Lieberman L., Callum J., Shehata N., Stanworth S. Adverse effects of small-volume red blood cell transfusions in the neonatal population. *Syst. Rev.* **3**, 92 (2014).
130. Giannantonio C., Papacci P., Cota F., Vento G., Tesfagabir MG., Purcaro V., Lepore D., Molle F., Baldascino A., Romagnoli C. Analysis of risk factors for progression to

- treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **25**, 471-7 (2012).
131. Christensen, RD. Associations between 'early' red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between 'late' red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin. Perinatol.* **36**, 283-9 (2012).
132. Dos Santos AM., Guinsburg R., de Almeida MF., Procianoy RS., Leone CR., Marba ST., Rugolo LM., Fiori HH., Lopes JM., Martinez FE. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J. Pediatr.* **159**, 371-376-3 (2011).
133. Yanowitz TD., Jordan JA., Gilmour CH., Towbin R., Bowen A., Roberts JM., Brozanski BS. Hemodynamic Disturbances in Premature Infants Born after Chorioamnionitis: Association with Cord Blood Cytokine Concentrations. *Pediatr Res.* **51**(3):310-6 (2002).
134. Chen HL., Tseng HI., Lu CC., Yang SN., Fan HC., Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr. Neonatol.* **50**, 110-6 (2009).
135. Wang YC., Chan OW., Chiang MC., Yang PH., Chu SM., Hsu JF., Fu RH., Lien R. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr. Neonatol.* (2016).
136. Valieva OA., Strandjord TP., Mayock DE., Juul SE. Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. *J. Pediatr.* (2009).

137. Kasat K., Hendricks-Muñoz KD., Mally PV. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus* **9**, 86-94 (2011).
138. Kirpalani H., Whyte RK., Andersen C., Asztalos EV., Heddle N., Blajchman MA., Peliowski A., Rios A., LaCorte M., Connelly R., Barrington K., Roberts RS. 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.* **149**, 301-307 (2006).
139. Baer VL., Lambert DK., Henry E., Snow GL., Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion* **51**, 1933-1939 (2011).
140. Christensen RD., Lambert DK., Baer VL., Montgomery DP., Barney CK., Coulter DM., Ilstrup S., Bennett ST. Postponing or eliminating red blood cell transfusions of very low birth weight neonates by obtaining all baseline laboratory blood tests from otherwise discarded fetal blood in the placenta. *Transfusion* **51**, 253-258 (2011).
141. Baer VL., Henry E., Lambert DK., Stoddard RA., Wiedmeier SE., Eggert LD., Ilstrup S., Christensen RD. 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* **51**, 264-9 (2011).
142. Chirico G., Beccagutti F., Sorlini A., Motta M., Perrone B. Red blood cell transfusion in preterm infants : restrictive versus liberal policy. **24**, 20-22 (2011).
143. Baer VL., Lambert DK., Carroll PD., Gerday E., Christensen RD. Using umbilical cord blood for the initial blood tests of VLBW neonates results in higher hemoglobin and fewer RBC transfusions. *J. Perinatol.* **33**, 363-5 (2013)



**8.**

**ANEXOS**



## 8.1 PROTOCOLO TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y HEMODERIVADOS EN EL RECIÉN NACIDO DEL HUMS.

Se adjunta protocolo de actuación ante necesidad de transfusión en recién nacido en la Unidad de Neonatología del HUMS. Se eliminan contenidos del protocolo que no tienen que ver con el objetivo de este trabajo que se indican mediante la expresión “no procede”.



SECTOR ZARAGOZA 2

<b>ID. PROTOCOLO</b>	<b>PR-20_Z2(E)UCIN</b>
----------------------	------------------------

## TRANSFUSION DE SANGRE Y HEMODERIVADOS EN EL RECIEN NACIDO

UNIDAD EMISORA	S. Pediatría: Sección de Neonatología
E-mail contacto responsable	

FECHA (mm/aaaa)			
REVISION "A"	ELABORADO POR	Z. Galve, MJ. Olivan, A. Bergua, P.Caudevilla, B.Castan	DICIEMBRE 2011
	APROBADO POR	Comisión de	
	FECHA PROXIMA REVISION		

## **1. INTRODUCCIÓN**

No procede.

## **2. DEFINICIONES**

### **Transfusión sanguínea**

Es el procedimiento basado en aporte de diferentes componentes sanguíneos (CH, PFC, Plaquetas, sangre total...) obtenidos a partir de donación altruista.

La sangre es más segura que nunca gracias a medidas de prevención de complicaciones que disminuyen riesgo de las mismas pero no lo excluyen. Estas son:

- Estudios para detección de virus.
- Filtración para desleucocitación (disminuyen el riesgo de infección postnatal por CMV).
- Irradiación para abolir Linfocitos T de donante (evitar la enfermedad injerto contra huésped)

Por ello la indicación de transfusión se realizará tras valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios y se basará en recomendaciones avaladas por ensayos clínicos y, cuando no existan, por conferencias de consenso.

### **Consentimiento informado**

Siempre que se vaya a indicar una transfusión, excepto en situaciones de urgencia vital con riesgo de daño irreversible o muerte, se debe explicar a los padres los riesgos, los beneficios y las alternativas a la transfusión y obtener el consentimiento informado de la persona respon-

sable. Se debe documentar por escrito, en la historia clínica, la indicación de cada transfusión administrada y la eficacia derivada de ésta.

Se debe solicitar en cada una de las transfusiones y una vez firmado, guardar en la historia clínica.

En el caso de que los padres no consientan un procedimiento o tratamiento para el menor inmaduro prevalecerá la protección clínica del menor.

En casos de urgencia o riesgo vital el médico aplicará el tratamiento que los conocimientos médicos reconozcan como válidos. En situaciones no consideradas como de urgencia vital es recomendable notificar la situación del menor a la Fiscalía para obtener la autorización del tratamiento.

### **Alícuotas**

Se trata de la división o fraccionamiento de las bolsas en partes más pequeñas con la finalidad de poder reservarlas posteriormente para evitar que el paciente sea expuesto a varios donantes. Cuando se prevé que el RN va a necesitar varias transfusiones se recomienda alicuotar las bolsas para disminuir el número de donantes a los que se expone el RN.

La caducidad de una unidad de sangre son 42 días, en RN no más de 21 días y de menos de 14 días si se va a irradiar.

### *Criterios de irradiación de hemoderivados en RN*

- RNPT con peso menor o igual a 1500g.
- Exanguinotransfusión (siempre que ésta no suponga un retraso excesivo).

- Transfusión intraútero y tras nacimiento si hubo transfusión intraútero.
- Síndrome de inmunodeficiencia celular congénita (W-Aldrich, DiGeorge, A-Telangiectasia...)

Una vez irradiada una alícuota sólo se conserva 24 horas puesto que con la irradiación se libera potasio y existe riesgo de hiperpotasemia.

La irradiación se realiza en medicina nuclear estando el técnico de presencia hasta en días laborables hasta las 21h, posteriormente de 21 horas a 08 horas y fines de semana o festivos está localizado.

#### ANEMIA, TROMBOPENIA Y COAGULOPATÍA DEL RECIÉN NACIDO

No procede.

### **3. POBLACIÓN DIANA**

No procede.

### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este protocolo es unificar criterios y establecer las pautas transfusionales en neonatos y menores de 4 meses. Se establecerán las indicaciones y pautas de administración de los hemoderivados (CH, PFC, Plaquetas) en neonatos para evitar riesgos innecesarios y hacer un buen uso de éstos, ya que su disponibilidad es limitada.

En la transfusión de CH el objetivo principal será proporcionar un aumento inmediato de la entrega de O<sub>2</sub> a los tejidos. La mejoría del gasto cardiaco y saturación arterial de O<sub>2</sub> o la concentración de Hb aumenta el suministro de O<sub>2</sub> a los tejidos.

En la transfusión de Plaquetas y PFC el principal objetivo es corregir o evitar una hemorragia y normalizar trastornos de la coagulación.

## **5. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

### **Procedimientos diagnósticos**

Los diagnósticos de anemia y trombopenia se realizarán mediante hemograma analizando en sangre venosa cifras de Hemoglobina y Hematocrito, así como plaquetas.

El diagnóstico de coagulopatía se realizará mediante hemostasia determinando INR, TTP, AP y TP en sangre venosa. Alternativa: determinación en sangre capilar por Coagucheck de AP, INR, TP.

### **Procedimientos terapéuticos**

#### **CONSIDERACIONES PREVIAS**

La indicación de la necesidad de transfusión la realizará el facultativo responsable del recién nacido (residente o adjunto) y se hará en base al diagnóstico de anemia, trombopenia o hipoprotrombinemia con criterios de transfusión que se expondrán a continuación.

Rellenar de manera adecuada el volante de solicitud de sangre (por duplicado) indicando identificación del RN, peso del RN, diagnóstico, volumen solicitado incluyendo purga, datos del facultativo, fecha y hora de petición, y necesidad de irradiación.

Solicitar consentimiento informado con cada transfusión.

Solicitud de pruebas pretransfusionales según procedimiento indicado por Hematología-banco.

## TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE HEMATÍES

Concentrado de hematíes alicuotado e irradiado según indicaciones (si <1500g).

El concentrado de hematíes tiene un hematocrito del 70-80%. Se indica para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno. Se seleccionarán con menos de 5-7 días desde la extracción ya que la sangre almacenada de más de 7 días tiene más concentración de 2.3 DPG (interviene en la regulación de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>). La vida media de un glóbulo rojo de donación es de 50 días y al transfundirse se produce una supresión de la eritropoyesis de la medula ósea, por lo que la hemoglobina volverá a valores normales en pocas semanas.

### *Indicaciones*

1. Con Hematocrito < 40% (Hb <13g/dl) y enfermedad cardiopulmonar severa:
  - Ventilación mecánica con FiO<sub>2</sub> > 0.5, MAP > 8cmH<sub>2</sub>O, VAFO, óxido nítrico, hipertensión pulmonar.
  - Cardiopatía congénita cianosante.
  
2. Con Hematocrito < 35% (Hb <12gr/dl):
  - VM con MAP 6-8 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> > 0.35 ó CPAP con FiO<sub>2</sub> > 0,35 y PEEP > 6 (enfermedad cardiopulmonar moderada).
  - Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario > 35% en incubadora.
  - En las primeras 24 horas de vida (según guía británica).



3. Con Hematocrito <30% (Hb <10gr/dl):
  - Si VM con MAP <6 cmH<sub>2</sub>O
  - Si CPAP FiO<sub>2</sub> <0.35 y <28 días de vida.
  - Si enfermedad pulmonar residual / crónica (DBP con FiO<sub>2</sub> hasta 0.35 ó 2lpm, diuréticos, broncodilatadores).
  - Si precisan O<sub>2</sub> suplementario del 21-35%.
  - Pendientes de cirugía o tras cirugía mayor.
  
4. En la primera semana de vida, estable pero clínica anémica:
  - Apneas >9 en 12horas ó 2 que precisen ambú en 24horas.
  - Taquicardia >180 latidos por minuto durante 24horas.
  - Taquipnea >80 respiraciones por minuto durante 24horas.
  - Pobre ganancia ponderal <10g/dia durante 4 días aportando >100kcal/kg/día.
  
5. Con Hto < 25% (Hb <8gr/dl):
  - Con clínica anémica y más de una semana de vida
  - La guía italiana es menos restrictiva y estando asintomático, si respiración espontánea en >28 días de vida y reticulocitos <100000.
  
6. Con Hematocrito <20% (Hb<7gr/dl)
  - A todos asintomáticos y con cifra de reticulocitos <100000 (4%)
  
7. En cualquier caso sí:
  - Si pérdida aguda de volemia de >10% que no responde a otros tratamientos, shock hipovolémico, repercusión hemodinámica a pesar de SSF, hipoxia persistente.

*Dosis*

Se administran 15-20 cc/kg (al administrar 10 ml/kg, se elevará el Hto entre 8-10 puntos)

*Vía*

Preferiblemente por vía endovenosa periférica (abbocath del 24 ó palomilla), la vena umbilical se evitará porque aumenta el riesgo de trombosis, aunque podrá utilizarse si no se dispone de otra vía.

*Tiempo de administración*

Se infunde en 2-3 horas con un máximo de 4 horas si el paciente es fácilmente descompensables, hemodinámicamente inestables, insuficiencia cardíaca, DAP o prematuridad por riesgo de HIV ante cambio brusco de volemia.

Valorar bolo de furosemida a 1 mg/kg a mitad de transfusión para evitar la sobrecarga hídrica, no se recomienda por sistema. Vía endovenosa la furosemida tarda unos 20 minutos en iniciar efecto.

Si se trata de transfusión urgente por shock hipovolémico se realizará a través de vena umbilical (catéter del número 5 introducido unos 4-6 cm, hasta que refluya), pasar 2 bolos de salino a 10cc/kg en 10 min cada uno y si no responde iniciar sangre O - a 20 cc/kg en 30 minutos +/- drogas vasoactivas.

*Tipo de componente*

Sangre del grupo O, Rh negativo o idéntico al del niño y compatible con suero ó plasma materno.

## TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Las unidades de plaquetas deben producirse por técnicas habituales, sin concentración posterior. Se recomienda la obtención por aféresis (de un solo donante).

Irradiadas (no modifica la viabilidad, 5 días). Deben mantenerse de 20 a 24 grados con agitación continua.

### *Indicaciones*

#### 1. Plaquetas < 20 -30.000/mm<sup>3</sup>:

- RNT o prematuro estable y sin sangrado.

#### 2. Plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>:

- Prematuros <1500 g durante los primeros 7 días de vida (mayor riesgo de hemorragia intracraneal).
- Hemorragia intraventricular reciente.
- Tratamiento con heparina, indometacina, ibuprofeno.
- Comorbilidad: NEC, sepsis.
- Sangrados menores: petequias, zonas de punción.
- Procedimiento invasivo (punción lumbar, cirugía menor, exanguinotransfusión)

#### 3. Plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>:

- Cirugía mayor, CID o alteración de la coagulación.
- Sangrado activo.

### *Dosis*

Se administran 15 - 20 ml/kg.

### *Vía*

No se recomienda utilizar vía central, por el riesgo de trombosis, salvo situación de urgencia. Administrar a través de vía periférica (abbocath).

### *Tiempo de infusión*

Se infunden durante 30 - 60 minutos por su rápida degradación.

### *Características del componente*

Deben ser ABO y factor Rh compatibles. En trombopenia aloinmunitaria deben ser HPA compatibles. Mover frecuentemente para evitar que se agreguen.

### *Efectos secundarios*

Las secuelas más graves de la trombopenia intensa se asocian con la aloinmunización, prematuridad y sepsis. De forma específica puede haber mayor riesgo de contaminación bacteriana (se mantienen a temperatura ambiente) y de lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (anticuerpos en el plasma del donante que reaccionan con los antígenos de histocompatibilidad, HLA del paciente).

## TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO

### *Indicaciones*

1. Si la actividad de protrombina es < del 50 %:
  - En la primera semana de vida.
  - Recién nacido con riesgo de hemorragia (prematuro, paciente intubado, inestabilidad hemodinámica, HIV previa, sepsis).

2. En caso de ser < el 40 %:

- CID.
- Sangrado por factores dependientes de la vitamina K.
- Deficiencia congénita de factores de coagulación.

No están indicados para la expansión de la volemia ni para el reemplazamiento de anticuerpos ya que hay otros componentes más idóneos para estos fines.

#### *Dosis*

Se administra de 10 a 20 ml/kg (aumenta un 20% el nivel de factores de coagulación).

#### *Tiempo de infusión*

Durante 2-3 horas, aunque se recomienda nunca más de 2 h para evitar pérdida de factores lábiles.

#### *Características*

Grupo ABO compatible.

#### *Efectos secundarios*

Lesión pulmonar asociada con la transfusión por los anticuerpos presentes en el plasma donante. La hipocalcemia, aunque poco frecuente, puede aparecer si se transfunden grandes volúmenes de forma rápida, por el citrato de la preparación. No produce hiperpotasemia. En raras ocasiones, se puede producir una reacción hemolítica aguda, por lo que el PFC debe ser compatible con el grupo sanguíneo el paciente.

## 8.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"

Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

**Servicio de Hematología y Hemoterapia**

Apellidos.....  
Nombre..... Sexo.....  
Fecha de nacimiento..... Nº Historia.....  
Afiliación.....  
Domicilio.....  
Población..... Teléfono.....

Médico informante ..... Fecha .....

Como consecuencia de su enfermedad o de su estado clínico, su médico opina que va a precisar tratamiento mediante transfusión de sangre o de alguno de sus componentes. La transfusión (de glóbulos rojos, plaquetas, plasma) se basa en la necesidad de aportar externamente alguno o todos los componentes de la sangre que estén deficitarios en cantidad o calidad.

La transfusión de componentes se realiza de forma sencilla mediante la punción de una vena o bien a través de otros dispositivos de acceso vascular. En la mayoría de las ocasiones la transfusión es bien tolerada.

La sangre o cualquiera de sus componentes procede de donantes altruistas, sanos y voluntarios, que no reciben ninguna compensación económica por la donación.

Cada donación se analiza mediante técnicas de gran sensibilidad (o precisión) para la detección de la infección por los virus de la hepatitis B y C, sífilis y por el virus de la inmunodeficiencia humana (virus que origina el SIDA). A pesar de esto, la sangre y sus componentes pueden seguir transmitiendo infecciones, aunque con un riesgo de muy baja frecuencia. Igualmente, la sangre como producto biológico procedente de personas puede contener y transmitir, aunque raramente, otras enfermedades conocidas o por conocer.

La sangre y sus componentes pueden dar lugar a reacciones transfusionales, la mayoría relacionadas con la sensibilización a alguno de sus componentes. En determinadas circunstancias, otros posibles efectos adversos de la transfusión son: sobrecarga de líquidos, alteraciones de la coagulación, alteraciones bioquímicas y sobrecarga de hierro. Habitualmente suelen ser leves (fiebre, picores, urticaria...), pero también pueden ser muy graves, aunque su incidencia es excepcional.

**RIESGOS PERSONALIZADOS:** estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo y los más significativos en su caso son:

.....  
.....  
.....

Una alternativa a la transfusión de sangre procedente de donantes es la autotransfusión, que consiste en recoger la propia sangre para recibirla después, si fuera necesario, antes, durante o después de la cirugía. Para ello, se requiere un buen estado clínico del paciente y unos requisitos mínimos que deben ser valorados por su médico. Si desea más información sobre este tema, no dude en consultarnos.

### DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que he sido informado suficientemente de riesgos explicados en este documento, relacionados con la transfusión sanguínea, con especial mención a las enfermedades infecciosas asociadas a la transfusión y a la posibilidad de aparición de reacciones transfusionales.

Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular las preguntas que he creído convenientes, me han aclarado todas las dudas planteadas y sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Por ello, **doy mi consentimiento** para recibir sangre y/o sus componentes.

Firma del paciente ..... Firma del médico prescriptor .....

### TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D/Dª ..... DNI .....  
y en calidad de ....., es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión. He sido suficientemente informado de la transfusión sanguínea que se le va a realizar y **otorgo expresamente mi consentimiento**, que podré retirar en el momento que desee.

Firma del tutor o familiar .....

Por la presente, **no autorizo / anulo mi consentimiento** para la transfusión de sangre. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo, las repercusiones que sobre la evolución de mi proceso ello pudiera derivar.

Firma del paciente ..... Fecha .....  
o representante legal