

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Transfusión de plaquetas en el recién nacido. Nuevas pruebas. Nuevas incertidumbres

Martín Álvarez E, Hurtado Suazo JA

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia: Estefanía Martín Álvarez, estenia.martin.alvarez@gmail.com

Fecha de recepción: 19 de abril de 2019 • Fecha de aceptación: 29 de abril de 2019
Fecha de publicación del artículo: 8 de mayo de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:16.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Martín Álvarez E, Hurtado Suazo JA. Transfusión de plaquetas en el recién nacido. Nuevas pruebas. Nuevas incertidumbres. Evid Pediatr. 2019;15:16.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:16>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

Transfusión de plaquetas en el recién nacido. Nuevas pruebas. Nuevas incertidumbres

Martín Álvarez E, Hurtado Suazo JA

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia: Estefanía Martín Álvarez, estenia.martin.alvarez@gmail.com

La trombocitopenia en el recién nacido se define como un recuento de plaquetas menor de 150 000/ μ l. Esta cifra es similar a la utilizada en los adultos, sin embargo, los datos del trabajo de Wiedmeier *et al.* demuestran que recién nacidos sanos a término y pretérmino pueden tener cifras inferiores a 104 000/ μ l (percentil 5 en <32 semanas de gestación). Los hallazgos de este trabajo, el más grande publicado hasta la fecha, con 47 000 recién nacidos incluidos, sugieren que el concepto de trombocitopenia en los recién nacidos es diferente al del adulto y, además, variable según el grado de prematuridad¹.

Aproximadamente el 0,1-2% de todos los recién nacidos desarrollan una trombocitopenia durante el periodo neonatal (días 1-28)². Afecta entre el 18-35% de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales (UCIN)³, siendo la incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional (aproximadamente 70% entre los menores de 1000 g)⁴.

La trombocitopenia neonatal grave (recuento <50 000/ μ l) se ha asociado con sangrado y morbilidad significativa (especialmente con valores <20 000/ μ l), mientras que la repercusión clínica de cifras comprendidas entre 100 000-150 000/ μ l no está bien definida. La combinación de trombocitopenia y disfunción plaquetaria en el recién nacido se ha propuesto como un factor que contribuiría a la alta incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) en el recién nacido pretérmino (RNPT), aunque sin establecerse una relación causal. De hecho, la mayoría de RNPT que presentan una HIV tienen una cifra de plaquetas normal o discretamente disminuida en el momento del sangrado. Por tanto, se plantea que en la patogénesis de la HIV intervengan otros factores como la inestabilidad cardiovascular y la fragilidad vascular, no solo la cifra de plaquetas⁵.

En la asistencia diaria de estos RNPT los neonatólogos se encuentran con el desafío de identificar los recién nacidos con riesgo de sangrado sin un consenso acerca de la cifra por debajo de la cual estaría indicada la transfusión. Se acepta que la cifra debe ser más alta que en niños mayores y adultos, pero actualmente no se dispone de guías internacionales en estos pacientes.

Se han publicado múltiples estudios que han demostrado una elevada variabilidad en el manejo de la trombocitopenia

neonatal en las UCIN. Hasta este año, el único estudio aleatorizado sobre los efectos de la transfusión profiláctica de plaquetas en neonatos se publicó en 1993⁶. Se incluyeron 152 recién nacidos de muy bajo peso con una cifra de plaquetas entre 50 000/ μ l y 150 000/ μ l durante la primera semana de vida. Los investigadores no encontraron diferencias en la incidencia y gravedad de hemorragia HIV cuando la cifra de plaquetas se mantenía por encima de 150 000/ μ l frente al grupo de recién nacidos en los que se permitía que la cifra bajara hasta 60 000/ μ l para transfundir. En este estudio no se incluyeron RNPT con menos de 50 000/ μ l durante la primera semana de vida ni tampoco neonatos de más de 7 días de vida. Ante la falta de estudios multicéntricos, se han publicado diferentes revisiones sistemáticas, como la realizada por Lieberman *et al.* en 2014, en la que los autores no encontraron suficiente evidencia en la literatura como para poder ofrecer alguna recomendación sobre la transfusión de plaquetas en neonatos críticamente enfermos⁷. Esta falta de evidencia ha llevado hasta ahora a una práctica desigual en las unidades neonatales de diferentes países. Una encuesta sobre transfusión de plaquetas realizada entre neonatólogos canadienses y estadounidenses desveló que una alta proporción de transfusiones se realizaban en neonatos sin sangrado con cifras de plaquetas comprendidas entre 50 000 y 100 000/ μ l, sobre todo en la primera semana de vida⁸. Sin embargo, cuando se comparaba con las prácticas de países centroeuropeos (Alemania, Austria, Suiza)⁹ y Reino Unido¹⁰, se vio que los neonatólogos de estas unidades neonatales utilizaban criterios más restrictivos para indicar una transfusión, transfundiendo con cifras más bajas de plaquetas. En 2016 Sparger *et al.* publicaron un estudio multicéntrico retrospectivo que pretendía caracterizar las prácticas transfusionales en las UCIN de EE. UU., determinando si la gravedad de la enfermedad influía en la decisión a la hora de transfundir y si había alguna relación entre la cifra de plaquetas y el riesgo de HIV en los primeros 7 días de vida. El 21,9% de los RNPT incluidos (231/972) recibió al menos 1 transfusión de plaquetas durante su ingreso, realizándose el 65,4% de las transfusiones con cifras de plaquetas <50 000/ μ l. No pudieron establecer una correlación entre la gravedad de la trombocitopenia y el riesgo de HIV¹¹. Ese mismo año, en espera de los resultados del estudio prospectivo multicéntrico PlaNeT-2, Sola-Visner y Bercovitz realizaron una amplia revisión en la que, a falta de una sólida evidencia, establecieron unas recomendaciones para una práctica transfusional segura y efectiva: <30 000/ μ l, transfundir siempre; 30 000-49 000/ μ l,

transfundir si sangrado activo, peso al nacimiento <1500 g y ≤ 7 días de vida, inestabilidad clínica, coagulopatía asociada, hemorragia significativa reciente (HIV grado 3 o 4), antes de un procedimiento quirúrgico, postoperatorio (72 horas); 50 000-100 000/ μl , transfundir si hay sangrado activo, trombocitopenia neonatal autoinmune, antes o después de neurocirugía¹². Otros factores que pueden modificar ese dintel en las guías son los tratamientos con fármacos que causen disfunción plaquetaria (como por ejemplo la indometacina o el óxido nítrico inhalado) o el tratamiento con anticoagulantes.

Este año, finalmente, se han publicado los resultados del estudio PLaNeT-2, el mayor estudio multicéntrico desarrollado hasta la actualidad¹³ y comentado en este número de *Evidencias en Pediatría*¹⁴. Sus autores han comparado el efecto sobre el riesgo de muerte o sangrado mayor de las políticas más o menos restrictivas de transfusión profiláctica de plaquetas. Para ello establecieron dos grupos de intervención: grupo con cifra plaquetas <25 000/ μl (límites bajos) frente a otro grupo en el que se realizaría la transfusión con <50 000/ μl plaquetas (límites altos). De los 3731 neonatos con menos de 100 000 μl plaquetas elegidos inicialmente, se aleatorizaron 660 recién nacidos menores de 34 semanas de gestación (SG) (media 26,6 SG), peso 740 g con trombocitopenia (<50 000/ μl) y una ecografía craneal en la que se descartara HIV grave en las 6 horas previas a la aleatorización. El 37% de los recién nacidos fueron incluidos antes del quinto día de vida y el 59% antes del décimo. En el 25% de los niños del grupo con límites altos presentaron un sangrado mayor (HIV grado 3 o 4, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal franca o sangrado grave asociado a shock) o muerte durante los primeros 28 días de vida, frente al 19% de los pertenecientes al grupo de límite inferior (*odds ratio* [OR]: 1,57; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,06 a 2,32; $p = 0,02$). No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la mortalidad analizada de forma aislada, la supervivencia con retinopatía, sepsis y enterocolitis. La tasa de displasia broncopulmonar a las 36 SG fue discretamente superior en el grupo de límite alto (63% frente a 54%; OR: 1,54, IC 95: 1,03 a 2,30). Los autores concluyen que, entre los RNPT con trombocitopenia grave, el uso del límite de 50 000/ μl plaquetas para realizar una transfusión profiláctica resulta en un mayor riesgo de muerte o sangrado mayor que un criterio más restrictivo con una cifra de plaquetas de 25 000/ μl durante los 28 días posteriores a la aleatorización.

Algunos trabajos han utilizado el concepto “masa plaquetaria”, que combinaría el número de plaquetas/ μl y el volumen plaquetario medio. El tamaño y la capacidad hemostática de un promedio de plaquetas estaría influenciada por estos dos factores, de forma que, a la hora de indicar una transfusión, habría que tener en cuenta ambas cifras, ya que es posible que neonatos con cifras de plaquetas inferiores, pero mayor tamaño, sean hemostáticamente equivalentes a otros con mayor número de plaquetas, pero de menor tamaño. Dos unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) probaron esta hipótesis durante un año, concluyendo que usando la

“masa plaquetaria” se realizaban menos transfusiones, con similares resultados en cuanto a sangrado¹⁵. Sin embargo, este concepto no se ha incluido en los diferentes ensayos prospectivos aleatorizados realizados hasta ahora.

Cuando revisamos los resultados neonatales asociados a las transfusiones, observamos que las transfusiones de plaquetas pueden ser cruciales en un RNPT con clínica de sangrado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que más del 95% de las transfusiones de plaquetas realizadas en UCIN son profilácticas, es decir, se administran con la intención de prevenir problemas hemorrágicos. No obstante, los riesgos de las transfusiones están bien documentados y múltiples transfusiones comportan riesgos, asociándose con un incremento de la mortalidad neonatal¹⁶⁻¹⁷. Estudios retrospectivos, como el de Kenton Ab et al.¹⁸ en prematuros con enterocolitis necrotizante (NEC) siguen esta línea, sugiriendo que las transfusiones de plaquetas pueden tener efectos deletéreos sobre el RNPT, independientemente de la etiología de la trombocitopenia. En el PLaNET-2, sus autores no han encontrado una causa que justifique las diferencias de mortalidad y sangrado mayor entre los dos grupos. Relacionan estos hallazgos con cambios en flujo cerebral, fragilidad de la matriz germinal, un posible efecto proinflamatorio de los componentes biorreactivos de la transfusión sobre un pulmón inmaduro o la interacción de radicales libres con factores proangiogénicos, que podrían agravar la angiogénesis aberrante característica de la displasia broncopulmonar. No obstante, a pesar de estas hipótesis, carecemos de suficiente evidencia que clarifique si la transfusión contribuye al aumento de morbimortalidad *per se* o si el número de transfusiones simplemente sirve como marcador de la gravedad de la enfermedad de base¹³.

Otros riesgos, no desdeñables, que también hay que considerar son los errores humanos (errores en la preparación y administración del producto), y de manera más excepcional, la lesión pulmonar asociada a transfusión (TRALI) o la transmisión de virus, bacterias o priones¹⁹.

Las plaquetas utilizadas para las transfusiones se obtienen a partir de unidades de sangre total o mediante aféresis y se preparan en una suspensión estándar. Las plaquetas deben tener un fenotipo ABO igual o compatible con el del neonato; en los casos de trombocitopenia aloinmune, ser HPA compatibles; ser productos leucorreducidos e irradiados²⁰⁻²¹. El proceso de leucorreducción previene la aloinmunización, reduce el riesgo de la transmisión de priones y de algunos virus (citomegalovirus [CMV]), de reacción transfusional febril no hemolítica además de la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped. No obstante, un pequeño número de linfocitos permanece en los preparados, persistiendo el riesgo de infección por CMV. Por esta razón, en diferentes guías internacionales se aboga por el uso de preparados de donantes CMV-negativos en las transfusiones durante el periodo neonatal²², a pesar de que no disponemos de suficiente evidencia aún como para establecer esta práctica de forma rutinaria en nuestros hospitales. La revisión

sistemática publicada por Mainou *et al.* en 2016 comparó el uso de hemoderivados leucorreducidos con o sin test de CMV adicional, no encontrando evidencia a favor o contra de una estrategia u otra a la hora de reducir la infección de CMV adquirida por transfusión en pacientes de alto riesgo²³. En una encuesta realizada en 3560 instituciones en Canadá durante 2015 constató que la leucorreducción sigue siendo la principal estrategia para disminuir el riesgo de infección por CMV asociada a la transfusión, pero en los centros con UCIN y unidades de Medicina Fetal, un alto porcentaje (82%) utilizan además productos CMV-negativos en niños menores de 4 meses²⁴.

Las guías publicadas establecen que el volumen estándar utilizado sea de 10-20 ml/kg. En cuanto a la vía de administración y el tiempo, las recomendaciones no están bien establecidas, aunque existe un consenso en que las plaquetas no deberían administrarse por una vía arterial o intrahepática (a través de vena umbilical alojada en porta) por el riesgo de trombosis y que la duración de la transfusión debería estar entre 30 min y 2 horas.

La publicación de los resultados del trabajo de Curley y Stanworth, tan esperada después de dos décadas desde el último ensayo aleatorizado en RNPT, respalda las guías internacionales más recientes que orientaban hacia una práctica más restrictiva a la hora de indicar una transfusión profiláctica en esta población de riesgo. Sin embargo, son muchas las dudas que se nos plantean aún: ¿nos debemos guiar solo por la cifra de plaquetas o hay que tener en cuenta otras circunstancias clínicas asociada que aumenten el riesgo de sangrado? ¿cuáles son los resultados a largo plazo de estas estrategias más restrictivas? ¿sería útil incorporar el concepto masa plaquetaria en nuestra práctica rutinaria? Ser conscientes de los efectos perjudiciales de repetidas transfusiones en nuestros pacientes, nos debe impulsar además a utilizar productos más seguros (leucorreducidos e irradiados, CMV-negativos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130-6.
2. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:441-6.
3. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55.
4. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2006;26:348-53.
5. Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet Transfusions in the NICU. *Clin Perinatol*. 2015;42:613-23.
6. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*. 1993;123:285-91.
7. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2014;123:1146-51.
8. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics*. 2009;123:278-85.
9. Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson CD, Yilmaz Z, Bühler C, et al. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion*. 2011;51:2634-41.
10. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009;124:e826-34.
11. Sparger KA, Assmann SF, Granger S, Winston A, Christensen RD, Widness JA, et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170:687-94.
12. Sola-Visner M, Bercovitz RS. Neonatal Platelet Transfusions and Future Areas of Research. *Transfus Med Rev*. 2016;30:183-8.
13. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med*. 2019;380:242-51.
14. Aparicio Sánchez JL, Rivas-Fernández MA. Trombopenia en prematuros: buscando el umbral ideal para transfundir. *Evid Pediatr*. 2019;15:18.
15. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-Visner MC, Pysker TJ, et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion*. 2009;49:2034-9.
16. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. *Neonatology*. 2011;100:311-8.
17. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124:e1095-100.
18. Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, Brandt ML, Cass DL, et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J Perinatol*. 2005;25:173-7.
19. Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühler, Dame C. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:10-8.
20. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus*. 2015;13:484-97.

TRATAMIENTO

21. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal Thrombocytopenia and platelet transfusion - a UK perspective. *Neonatology* 2015;107:1-7.
22. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, *et al.* Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175:784-828.
23. Mainou M, Alahdab F, Tobian AAR, Asi N, Mohammed K, Murad MH, *et al.* Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2016;56:1569-80.
24. Weisberg SP, Staley EM, Williams LA, Pham HP, Bachegowda LS, Cheng YH, *et al.* Survey on transfusion-transmitted cytomegalovirus and cytomegalovirus disease mitigation. *Ach Pathol Lab Med.* 2017;141:1705-11.