

Transfusió d'hematies en nounats. Aplicació d'un nou protocol restrictiu

**Maria García de Oteya García¹, Nuria Torner Simó¹, Yolanda Castilla Fernández¹,
Verònica Pons Escoll², Félix Castillo-Salinas¹**

¹ Unitat de Cures Intensives Neonatals. Servei de Neonatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ² Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Fonament. L'anèmia fisiològica en el període neonatal és agreujada per la presència de comorbiditats en els prematurs. Les transfusions d'hematies no estan exemptes de riscos i cada cop es tendeix a un model transfusional més restrictiu.

Objectiu. Analitzar l'adherència d'un protocol transfusional restrictiu i les característiques dels pacients sotmesos a transfusió d'hematies en una unitat de cures intensives neonatals d'un hospital de tercer nivell.

Mètode. Estudi descriptiu retrospectiu dels pacients sotmesos a transfusió de concentrat d'hematies durant els primers tres mesos després de la implementació d'un nou protocol (octubre del 2022 a gener del 2023), en col·laboració amb el Banc de Sang i Teixits de Catalunya, que inclou prematurs a partir de les 25 setmanes de gestació fins a nounats a terme.

Resultats. Es van analitzar un total de 96 transfusions (32 amb edat gestacional menor de 32 setmanes i 62 amb edat gestacional major d'aquesta edat). En el subgrup de pacients més prematurs, la transfusió va tenir lloc la tercera setmana de vida, i el motiu més freqüent dintre del criteri d'instabilitat segons el protocol intern va ser la necessitat de ventilació mecànica invasiva (84%). L'adherència al protocol en els pacients prematurs va resultar del 81%. La majoria de pacients de més de 32 setmanes gestacionals en néixer presentaven una patologia de base, i la més freqüent va ser la cardiopatia congènita.

Conclusions. En l'estudi descrit, l'adherència al protocol pocs mesos després de la implementació va ser elevada,

tot i que millorable. L'aplicació de protocols restrictius, avalats per l'evidència científica actual, i l'aplicació de mesures preventives són pilars fonamentals per reduir el nombre de transfusions en aquest grup d'edat.

Paraules clau: Hematies. Transfusió. Prematurs.

TRANSFUSIÓN DE HEMATIES EN NEONATOS. APLICACIÓN DE UN NUEVO PROTOCOLO RESTRICTIVO

Fundamento. La anemia fisiológica en el período neonatal se ve agravada por la presencia de comorbilidades en los prematuros. Las transfusiones neonatales de hemáties no están exentas de riesgos y cada vez se tiende a un modelo transfusional más restrictivo.

Objetivo. Analizar la adherencia de un protocolo transfusional restrictivo y las características de los pacientes sometidos a transfusión de hemáties en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel.

Método. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes sometidos a transfusión de concentrado de hemáties durante los primeros tres meses después de la implementación de un nuevo protocolo (octubre de 2022 a enero de 2023), incluyendo prematuros a partir de las 25 semanas de gestación hasta recién nacidos a término.

Resultados. Se analizaron un total de 96 transfusiones (32 con edad gestacional menor de 32 semanas y 62 con edad gestacional mayor de esa edad). En el subgrupo de pacientes más prematuros, la transfusión ocurrió en la tercera semana de vida, y el motivo más frecuente dentro del criterio de inestabilidad fue la necesidad de ventilación mecánica invasiva (84%). La adherencia al protocolo en los pacientes prematuros resultó del 81%. Los pacientes de más de 32 semanas gestacionales en el nacimiento, la mayoría presentaban patología de base, y la más frecuente fue la cardiopatía congénita.

Conclusiones. En el estudio descrito, la adherencia al protocolo pocos meses después de su implementación fue elevada, aunque mejorable. La aplicación de protocolos restrictivos, avalados por la evidencia científica actual, y la aplicación de medidas preventivas son pilares fundamentales para la reducción del número de transfusiones en este grupo de edad.

Palabras clave: Hemáties. Transfusión. Prematuros.

RED BLOOD CELL TRANSFUSION IN NEONATES. APPLICATION OF A NEW RESTRICTIVE PROTOCOL

Background. Physiological anemia in the neonatal period for premature infants is enhanced by the presence of comorbidities. Neonatal red blood cell transfusions have risks and there is an increasing trend towards a more restrictive transfusion model.

Objective. The aim of our study was to analyze the adherence to a restrictive transfusion protocol and to describe the characteristics

Correspondència

Maria García de Oteya García
Unitat de Cures Intensives Neonatals. Servei de Neonatologia.
Hospital Universitari Vall Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
maria.garciaoteya@salud.madrid.org
ORCID ID: 0009-0004-2463-3184

Treball rebut: 03.05.2023 - Treball acceptat: 17.11.2023

García-de-Oteya-García M, Torner-Simó N, Castilla-Fernández Y, Pons-Escoll V, Castillo-Salinas F.
Transfusió d'hematies en nounats. Aplicació d'un nou protocol restrictiu.
Pediatr Catalana. 2024;84(1):9-14.

of patients undergoing red blood cell transfusion in a Neonatal Intensive Care Unit of a third-level pediatric hospital.

Methods. This is a descriptive retrospective study including neonates undergoing red blood cell transfusion during the first three months after the implementation of a new protocol (October 2022 to January 2023), including premature infants from 25 weeks of gestation to full-term infants.

Results. A total of 94 transfusions were included (32 in infants under 32 weeks of gestation at birth and 62 in infants of older gestational age). In the subgroup of more premature infants, the transfusion usually took place in the third week of life, being the most frequent reason of clinical instability the need of invasive mechanical ventilation (84%). Adherence to the protocol on the pre-term infants was 81%. Most infants > 32 weeks at birth had an underlying disease, most commonly congenital heart disease.

Conclusions. In this study, adherence to the protocol a few months after its implementation was high, although there is still room for improvement. The implementation of restrictive protocols supported by current clinical evidence, and the application of preventive measures are essential to reduce the number of transfusions in this age group.

Key words: Red blood cells. Transfusions. Prematures.

Introducció

En nounats, l'anèmia fisiològica es caracteritza per la disminució de l'hemoglobina (Hb) durant el procés d'intercanvi de la Hb fetal amb alta afinitat per l'oxigen per HbA amb baixa afinitat per l'oxigen, juntament amb una reducció transitòria de la producció d'eritropoetina (EPO). La vida mitjana de les hematies en prematurs (40-60 dies) és inferior a la de la població pediàtrica (120 dies), i amb un nombre més baix de cèl·lules precursors al moll de l'os¹.

En prematurs, aquesta anèmia fisiològica és accentuada per diversos factors. Un exemple serien les deficiències relatives en micronutrients essencials per a la eritropoesi². A més, l'existència de comorbiditats associades, com ara displàsia broncopulmonar, sèpsia i osteopènia de la prematuritat, generen una situació d'inflamació crònica que pot contribuir a exacerbar l'anèmia.

Un dels agents principals que contribueix a l'anèmia en prematurs és la iatrogènia causada per extraccions sanguínies repetides. La quantitat de sang estimada que es perd com a conseqüència de les analítiques fetes a les unitats de cures intensives neonatals durant les primeres sis setmanes de vida és variable, però s'estima al voltant del 15-30% de la volèmia del nounat³.

El 90% dels nounats de pes molt baix (<1.000 g) requereix una o més transfusions d'hematies⁴, i alguns necessitaran múltiples transfusions abans de l'edat corregida a terme, que poden arribar a equivaler en total al recanvi del 100-200% de la seva volèmia⁵.

Històricament s'ha utilitzat el valor de la Hb com a paràmetre per indicar la necessitat de fer una transfusió de concentrat d'hematies (TCH), així com la clínica, però la simptomatologia que pot produir

l'anèmia en prematurs no és específica i pot ser causada per altres condicions mèdiques. Fins i tot, molts neonatòlegs refereixen que no hi ha millora de la clínica després de la TCH⁶.

Les TCH no estan exemptes de riscos i sempre és convenient valorar la relació risc-benefici. Algunes complicacions, com la TRALI (*transfusion related acute lung injury*, 'lesió pulmonar aguda produïda per transfusió') o la TACO (*transfusion-associated circulatory overload*, 'sobrecarrega circulatoria associada a la transfusió') poden ser difícils d'identificar en nounats, i els criteris diagnòstics existents d'aquestes entitats només són aplicables a adults⁷.

A més, certes patologies del període neonatal s'han relacionat amb la TCH, com ara l'enterocolitis necrosant, la retinopatia de la prematuritat o l'hemorràgia intraventricular, amb metaanàlisis i altres estudis amb literatura contradictòria al respecte⁸⁻¹².

Diverses revisions sistemàtiques han relacionat les TCH amb el neurodesenvolupament a curt i llarg termini, i s'ha objectivat un pitjor pronòstic en els pacients prematurs que han rebut TCH de forma precoç, tot i que aquests pacients també són els més greus i amb més comorbiditats i, per tant, acaben tenint més risc de morbiditat i mal pronòstic neurològic¹³⁻¹⁴. Per intentar resoldre aquests dubtes, recentment s'han dut a terme dos assajos clínics, ETTNO trial (*Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants*) i TOP trial (*Transfusion of Prematures*), que comparen un model liberal vs. restrictiu, i demostren que els protocols restrictius resulten en un nombre més baix de transfusions, disminució de costos i resultats similars quant al neurodesenvolupament d'aquests infants, així com en altres complicacions, com ara enterocolitis necrosant, displàsia broncopulmonar i retinopatia de la prematuritat¹⁵⁻¹⁶.

Tot i la freqüència amb què aquests pacients reben TCH, s'ha observat una gran varietat en la pràctica clínica habitual entre els diferents centres i països, tal com es mostra en les diferents guies de pràctica clínica que es numeren a continuació, fet que reflecteix falta d'evidència científica robusta en aquest àmbit. S'han publicat les guies britànica i australiana de transfusió (2016)^{6, 17}, i la canadenca (2017)¹⁸, que inclouen prematurs, basades en estudis en nounats prematurs de baix pes en néixer (<1.500 g) i menys de 32 setmanes de gestació (SG). Aquestes guies es basen en el suport respiratori que reben els nadons i la xifra de Hb en funció de les setmanes de vida. Boix et al. han revisat l'evidència més recent per fer recomanacions per a la pràctica clínica, i la millor estratègia per evitar complicacions relacionades amb les TCH ha estat la prevenció de l'anèmia de la prematuritat, l'ús de protocols i les indicacions restrictives de transfusió¹⁹.

Tenint en compte no només la xifra de Hb, els dies de vida i el suport respiratori, sinó també la clínica del pacient, es va elaborar un protocol basat en les recomanacions de les guies australianes, britàniques i canadenques^{6, 17-18} i s'hi van afegir criteris clínics d'estabilitat basats en l'estudi ETTNO¹⁶. Aquest nou protocol de TCH a la unitat neonatal es va implantar amb l'objectiu de ser més restrictiu, i es van definir les recomanacions en pacients prematurs, especialment en més petits de 32 SG tenint en compte les setmanes de vida. Igualment, es van elaborar recomanacions per a nounats a terme tenint en compte també la clínica que presenten (Annex 1). Així mateix, es va establir que la mesura de Hb s'hauria de fer a través de mesures de laboratori, i no amb estimacions obtingudes a través de gasometries, a excepció de casos d'urgència clínica.

D'aquesta forma es pretén disminuir el nombre de TCH mitjançant la implementació del protocol, així com l'aplicació de mesures preventives que evitin la realització d'aquest procediment.

En el protocol no es distingeix en funció de la patologia de base, tot i que es preveu que el llindar de transfusió pot estar influenciat per altres factors, com ara la previsió de pèrdua de sang, l'estat nutricional o la gravetat clínica.

Amb l'objectiu d'analitzar el compliment d'un protocol més restrictiu i establir quines són les característiques demogràfiques dels pacients que se sotmeten a una TCH en una unitat de cures intensives neonatals en un hospital de tercer nivell, es va fer la revisió dels pacients que n'havien rebut una durant els primers tres mesos des de la implementació del protocol.

Material i mètodes

Es tracta d'un estudi retrospectiu en què es van recollir les dades dels pacients que havien rebut una TCH a la unitat de nounats. El banc de sang de l'hospital va identificar els nadons que van rebre sang codificada i subministrada al Departament de Neonatologia entre els mesos d'octubre del 2022 i gener del 2023, ambdós inclosos.

Els criteris d'inclusió van ser nounats que van rebre una TCH durant aquest període al nostre centre. Els criteris d'exclusió van ser rebre transfusió de sang en un altre centre o durant el trasllat al nostre centre. Es van diferenciar els pacients en dos grups, de menys o igual a 32 SG (fins a les 44 setmanes d'edat gestacional corregida), dels que eren més grans o nounats a terme, ja que les recomanacions no són les mateixes. En el grup de menys de 32 SG es va utilitzar un formulari de recopilació de dades predefinit per guardar informació sobre la edat gestacional i pes en néixer, edat, pes i xifra de Hb en el moment de la TCH (Hb capil·lar o hemograma), criteris d'estabilitat o

inestabilitat clínica segons el protocol i si la indicació de la TCH estava justificada. En el grup de més de 32 SG es va utilitzar un formulari de recopilació de dades predeterminat per guardar informació sobre l'edat gestacional i pes en néixer, edat, pes i xifra de Hb en el moment de la transfusió (Hb capil·lar o hemograma), patologia clínica rellevant i tipus de suport respiratori en el moment de la transfusió.

Es van incloure i analitzar totes les prescripcions de TCH, incloent-hi els pacients que van rebre més d'una prescripció. L'anàlisi final de les dades es va fer en una base de dades codificada, sense dades identificatives.

Es va fer una anàlisi estadística descriptiva posterior. Les variables qualitatives s'expressen com a freqüències absolutes i les quantitatives com a mitjanes amb desviació estàndard (DE) o medianes amb rang interquartil (p25-p75). Aquest estudi va ser presentat al Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica i va obtenir un informe favorable.

Resultats

En el subgrup de pacients de menys de 32 SG, es van fer 32 transfusions, que corresponien a onze pacients, amb una mitjana d'edat en néixer de 26 SG (25 SG-29,3 SG) i una mitjana de pes en néixer de 790 g (690-955 g) (Taula I).

La xifra mitjana de Hb en aquests pacients en el moment de la transfusió era de 8,5 g/dl i la majoria tenien lloc al voltant de la tercera setmana de vida (mitjana de 22 dies).

Pel que fa a la inestabilitat clínica, el 78% dels pacients transfosos la presentaven segons els criteris del protocol, i el motiu més freqüent d'inestabilitat era la necessitat de ventilació mecànica invasiva (84%). L'adherència al protocol en pacients prematurs va ser elevada (81%), tres d'aquestes 32 transfusions van ser justificades fora del protocol per intervenció quirúrgica i sis de les 32 no estaven justificades. Els motius més freqüents de no adherència al protocol va ser una Hb obtinguda per gasometria o una xifra de Hb que no complia criteri estricte (sis pacients).

En pacients de més de 32 setmanes d'edat gestacional es van fer un total de 62 transfusions, que corresponien a 27 pacients, amb una mitjana d'edat en néixer de 38 SG i un pes de 2.750 g. La mitjana de Hb en el moment de la transfusió va ser de 9,1 g/dl i el 78% necessitava suport amb ventilació mecànica invasiva. Vint-i-cinc dels 27 pacients (92,6%) presentaven una patologia de base o comorbiditat associada, i la més freqüent va ser la presència de cardiopatia congènita, seguida per encefalopatia hipoxicoisquèmica i malformació gastrointestinal (Taula II).

TAULA I

Característiques dels pacients menors de 32 SG que van rebre transfusió sanguínia

Pacients (n)	11
Transfusions (n)	32
Edat mitjana en néixer (SG), mi [RIQ]	26 [25; 29,3]
Pes mitjà en néixer (g), mi [RIQ]	790 [690; 955]
Xifra mitjana de Hb (g/dl), mi [RIQ]	8,5 [7,55; 11,4]
Edat mitjana a la transfusió (ddv, EGC), Me [RIQ]	22 [7,5; 37] 28+3 [26+4; 32+3]
Setmana de vida a la transfusió (n):	8 (25%)
• 1a setmana	7 (22%)
• 2a setmana	17 (53%)
• >3 setmanes	
Estabilitat (n)	7 (22%)
Inestabilitat (n)	25 (78%)
• Causa (n)	CNAF Fio2 >25%: 1 (4%) CPAP Fio2 >25%: 8 (32%) VMI: 16 (64%)
Causa injustificada (n)	Xifra Hb: 3 (50%) Hb per gasometria: 2 (33,3%) Anemització progressiva: 1 (16,7%)
Causa justificada per intervenció quirúrgica (n)	3 (9%)
Adherència (n)	26 (81%)

Mi: mitjana; Me: mediana; g: grams; RIQ: rang interquartilic; SG: setmanes de gestació; ECG: edat corregida gestacional; CNAF: cànules nasals d'alt flux; CPAP: pressió positiva contínua en les vies respiratòries (continuous positive airway pressure); VMI: ventilació mecànica invasiva.

Discussió

Hi ha una àmplia variació en les guies transfusionals en nounats, la major part de les quals es basen en opinions d'experts. Arran dels últims estudis ETTNO i TOP trial, que demostren que l'aplicació d'un model més restrictiu presenta els mateixos beneficis, sense augmentar els riscos, és necessari que cada centre estableixi el seu propi protocol i que s'hi adhereixi per reduir la variabilitat. En l'estudi fet al nostre centre, les dades demogràfiques són similars als pacients inclosos en aquests darrers estudis esmentats, amb pacients prematurs de 32 setmanes gestacionals o menys i un pes de menys d'un quilogram en néixer. Tan sols dos pacients (18%), corresponents a tres transfusions (9,4% de les transfusions), tenen un pes superior a un quilogram en néixer.

S'aprecia una alta adherència al mateix en pacients prematurs (81%), en comparació a altres estudis, com el de Beniwal et al., que mostra una adherència del 61%²⁰, tot i la mida petita de la mostra i el curt període de temps estudiat. A més, s'ha demostrat prèviament en la literatura que el compliment dels protocols redueix el nombre de TCH²¹.

TAULA II

Característiques dels pacients nascuts a terme que van rebre transfusió sanguínia

Pacients (n)	27
Transfusions (n)	62
Edat mitjana en néixer (SG), mi [RIQ]	38 [36+4; 39+5]
Pes mitjà en néixer (g), mi [RIQ]	2.750 [2.300; 3.400]
Xifra mitjana de Hb (g/dl), mi [RIQ]	9,1 [8,4; 10,3]
Comorbiditats (n)	Cardiopatia congènita: 11 (40,7%) Encefalopatia hipoxicoisquèmica: 4 (14,8%) Malformació gastrointestinal: 4 (14,8%) Hèrnia diafragmàtica: 1 (3,7%) Insuficiència hepàtica aguda: 1 (3,7%) Metabolopatia: 1 (3,7%) Taquimiocardiopatia: 1 (3,7%) Hidrocefàlia: 1 (3,7%) Bronquiolitis aguda: 1 (3,7%)
Causa injustificada (n)	Xifra Hb: 7 (11,2%) Hb per gasometria: 7 (11,2%)
Causa justificada amb xifra Hb > 9g/dl (n)	Intervenció quirúrgica: 2 (3,2%) Cardiopatia cianòtica: 13 (20,9%) Sagnat agut: 4 (6,4%)
Adherència (n)	48 (77,4%)

Mi: mitjana; RIQ: rang interquartilic; SG: setmanes de gestació; g: grams; Hb: hemoglobina.

Per tal de mantenir o augmentar aquesta adherència, pot ser pertinent col·locar infografies a la unitat i establir recordatoris periòdics als professionals que hi treballen. La revisió trimestral de les dades de les transfusions podria ajudar a augmentar aquesta adherència.

Quant al volum que cal transfondre, el recomanat per les guies és entre 10 i 20 ml/kg durant 2-4 hores^{6,17}. Tot i això, el volum òptim per a la TCH és incert, a causa de la falta de dades que comparin diferents volums utilitzats. En l'estudi presentat no es va poder analitzar aquest factor perquè no es disposava de la informació.

Cal remarcar la importància de les mesures preventives que poden ajudar a evitar les TCH. A la sala de parts, el pinçament del cordó més de 30 segons, o pinçament tardà fisiològic, és una pràctica avalada per les diferents societats, tret que el nounat no necessiti reanimació immediata²²⁻²⁴. Mitjançant la utilització d'aquesta tècnica, al minut de vida, es pot incrementar fins a 80 ml la quantitat de sang que passa de la placenta a la circulació del nounat. En canvi, la muniya (*milking*) del cordó no es recomana actualment, ja que s'ha relacionat amb més risc d'hemorràgia intraventricular greu²⁵.

D'altra banda, es pot utilitzar la sang de cordó, amb una punció al més a prop possible de l'extrem fetal,

per fer la primera analítica. Al nostre centre, sempre que sigui possible, es fa bioquímica, hemograma i grup sanguini o prova de Coombs directa de sang del cordó dels prematurs. No es fa mostra pretransfusional de sang de cordó, ja que s'ha d'extreure amb número de seguretat transfusional i, segons el que marquen diferents organismes auditors, es necessiten dues mostres en moments diferents per assignar el grup sanguini (una podria ser la sang de cordó i l'altra la mostra pretransfusional). Posteriorment, si la mostra extreta no té al·loanticossos, no serà necessari fer més proves creuades durant l'ingrés.

A les unitats de neonatologia és prioritari limitar l'ús d'extraccions a les que siguin estrictament necessàries. Altres mesures que es poden dur a terme són la utilització de micromètodes i mètodes de monitoratge no invasiu. Per reduir el nombre d'extraccions, s'investiguen diversos paràmetres no invasius que podrien ser útils com a marcadors de l'anèmia. Un dels que genera més interès és l'espectroscòpia propera a l'infraroig (NIRS), que mesura el grau de saturació de la Hb en un teixit determinat, mitjançant la diferència entre l'absorció lumínica de l'hemoglobina oxigenada i la desoxigenada. Aquesta tecnologia s'utilitza en nounats com a marcador de l'oxigenació cerebral amb bons resultats, se n'investiga l'ús a nivell intestinal i esplàncnic i es preveu que constitueixi un bon marcador per identificar el nadir òptim per a les TCH²⁶⁻²⁷.

També resulta fonamental assegurar unes aportacions nutritives correctes i una suplementació amb ferro adequada.

D'altra banda, s'ha d'intentar fraccionar una unitat del mateix donant en al·lotes per tal de disminuir el nombre de donants i, així, el nombre d'extraccions necessàries per fer proves creuades.

Com a limitacions de l'estudi, es pot considerar que l'elevada adherència pot ser deguda al curt període estudiat, així com al moment en què es va realitzar. Donat que s'ha dut a terme just posteriorment a la implantació i la presentació del protocol, els professionals es poden haver mostrar més receptius i conscients a l'hora d'aplicar-lo.

Així mateix, considerem necessari fer en un futur un estudi comparant el període postintervenció amb el període previ a la implementació del protocol, per tal de veure si aquesta implementació ha comportat una reducció real del nombre de transfusions a aquests pacients. A més, una altra comprovació necessària seria l'evolució a llarg termini d'aquests pacients, comprovant que l'estratègia restrictiva es mostra superior en termes clínicament rellevants, tal com refereixen els estudis esmentats prèviament.

Conclusions

Després d'implementar un protocol restrictiu, s'ha observat una adherència del 81% en el subgrup de

menys de 32 SG i una adherència del 77% en el grup a terme. Es considera una adherència correcta als tres mesos postimplantació, amb un potencial de millora en què es treballa actualment. S'espera que la implantació d'aquest protocol més restrictiu, d'acord amb l'evidència científica actual, redueixi el risc de complicacions secundàries a les TCH mantenint una evolució òptima dels pacients. Existeix la necessitat de fer altres estudis per tal de confirmar i ampliar les troballes esmentades amb una mostra més àmplia, valoració de resultats clínics i comparació amb el període previ a la implementació d'aquest protocol.

BIBLIOGRAFIA

- Christensen R. 81-Erythrocyte Disorders in Infancy. Avery's Disease of the Newborn (10a ed.). Filadèlfia: Elsevier; 2018. p.1152-79.
- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):2-9.
- Councilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwavinga JJ, Te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2660-5.
- Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr.* 2000;136(2):220-4.
- Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews.* 2008;9(11):e520.
- Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in preterm infants. *Br J Haematol.* 2020;188(3):354-66.
- Knowles S, Cohen H. (ed.) on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2010 Annual SHOT Report (2011). Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-04-2023]. Disponible a: <https://www.shotuk.org/shot-reports/report-and-summary-2010-2/>.
- Keir A, Pal S, Trivella M, Lieberman L, Callum J, Shehata N, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2016;56(11):2773-80.
- 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.* 2012;36(4):283-9.
- Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics.* 2011;127(4):635-41.
- Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(Suppl 2):60-3.
- Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012;129(3):529-40.
- Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, Boggini T, Cortesi V, Manzoni F, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus.* 2022;20(1):40-9.
- Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and Red Blood Cell Transfusions, Cerebral Oxygenation, Brain Injury and Development, and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9:644462.
- Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETNO randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(6):560-70.
- Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2639-51.
- Australian National Blood Authority. Patient blood management guidelines: module 6 neonatal and paediatrics; 2021. Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-04-2023]. Disponible a: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6>
- Lau W. Neonatal and paediatrics transfusion. In: Clarke G, Chargé S, editors. *Clinical Guide to Transfusion* [Internet]. Ottawa: Canadian Blood Services, 2017. Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-04-2023]. Disponible a: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>
- Boix H, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, Martín A, et al. Recomendaciones para la transfusión de hemoderivados en neonatología. *An Pediatr (Barc).* 2022;97(1):60.e1-60.e8.

20. Beniwal LA, Kleven KL, Moody LT, Molin BM, Kantola SJ, Carlson ML, et al. Outcomes of a Quality Improvement Initiative to Prevent Unnecessary Packed Red Blood Cell Transfusions Among Extremely Low Birth-Weight Neonates. *Adv Neonatal Care*. 2022;16(1):E3-9.
21. Baer VL, Hery E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion*. 2011;51(2):264-9.
22. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1-18.
23. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 684: Delayed umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):1.
24. Lesson 9: Resuscitation and Stabilization of Babies Born Preterm. A: Weiner G, ed. *Textbook of Neonatal Resuscitation (7a ed.)*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2016. p. 236-7.
25. Sanchez-Ramos L, Cullough DM, Mitta M, Gonzalez K, Kaunitz AM, Roeckner J. Does umbilical cord milking increase the risk of severe intraventricular hemorrhage in extreme preterm neonates? A multi-treatment comparison. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):590-2.
26. Banerjee J, Aladangady N. Biomarkers to decide red blood cell transfusion in newborn infants. *Transfusion*. 2014;54(10):2574-82.
27. van Hoften JC, 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*. 2010;95(5):F352-8.

ANNEX I

Resum del protocol intern: Recomanacions per a la transfusió de concentrat d'hematies en neonatologia. Última actualització: octubre del 2022

1. Recomanacions de transfusió de concentrat d'hematies (CH) en prematurs de molt baix pes (<1.500 g) o <32 SG (fins a les 44 SPM)

Edat	Inestable	Estable
1a setmana (0-7 ddd)	Hb ≤11 g/dl o Htc ≤32%	Hb ≤ 10 g/dl o Htc ≤30%
2a setmana (8-14 ddd)	Hb ≤10 g/dl o Htc ≤30%	Hb ≤ 8,5 g/dl o Htc ≤25%
A partir de 3 setmana (>15 ddd)	Hb ≤ 8,5 g/dl o Htc ≤25%	* Hb ≤ 8 g/dl si: - CNC, Fio2>25% o - Anèmia simptomàtica* * Hb ≤ 7 g/dl si: - Anèmia asimptomàtica i reticulòcits ≤ 2%

ddd: dies de vida; Hb: hemoglobina; Htc: Hematocrit; CNC: cànules nasals convencionals;

*Anèmia simptomàtica: - Taquicàrdia (>180 bpm) o taquípnea (>80 rpm) durant més de 24 hores, no deguda a altres causes. - Acidosis metabòlica (pH< 7,2 o làctic ≥ 2,5) sense altra causa coneguda. - Guany ponderal < 10 g/kg/dia durant 4 dies tot i l'aportació de ≥120 kcal/kg/dia.

1.1. Criteris d'inestabilitat clínica segons protocol intern

Ventilació mecànica invasiva (excloent context d'intubació per cirurgia menor)
CPAP o CNAF i FiO2 > 0,25
Tractament per ductus arteriós significatiu
Sèpsia o enterocolitis necrosant amb xoc circulatori que necessita suport
> 6 apnees enregistrades per infermeria que requereixi intervenció o > 4 episodis d'hipoxèmia amb satHb < 60%

CNAF: cànules nasals d'alt flux; CPAP: pressió positiva contínua en les vies respiratòries (continuous positive airway pressure); satHb: saturació d'hemoglobina

2. Recomanacions per a la transfusió de concentrats d'hematies a nounats a terme (o > 44 SPM) de més d'1 mes de vida

Hb <7 g/dL	Es considera que la transfusió sovint és apropiada. No obstant això, la transfusió pot no estar indicada en pacients ben compensats o si una altra teràpia específica està disponible i és més apropiada
Hb 7-9 g/dl	Es considera que la transfusió pot ser apropiada. La decisió de transfondre s'hauria de basar en la necessitat d'alleujar símptomes i signes clínics d'anèmia i la resposta a transfusions prèvies
Hb >9 g/dl	Habitualment és innecessària

3. Mesures de prevenció de l'anèmia

SALA DE PARTS	Pinçament tardà del cordó (>30 segons) Extracció de sang del cordó
SERVEI DE NEONATOLOGIA	Utilitzar micromètodes Limitar el nombre d'extraccions i agrupar-les Utilitzar mètodes de monitoratge no invasiu Aportacions nutritives correctes Suplementació amb ferro Fraccionar unitats d'un mateix donant en alíquotes