

Terapia transfusional de Globulos Rojos en Pediatría.

Aspectos significativos para su práctica.

Manrique Fonseca Salazar¹

División de Inmunohematología y Banco de Sangre Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social

Correspondencia: mfonsecas74@gmail.com

Recibido: 2/1/2024. Aceptado para publicación: 24/6/2024

Resumen

El diagnóstico de anemia y la necesidad de transfusión en Pediatría son actividades desafiantes para los profesionales de salud involucrados en este proceso, ya que difieren en varios aspectos, con respecto a otros grupos etarios.

Las guías especializadas a nivel global presentan variabilidad en cuanto a la forma de calcular el volumen, características del producto a transfundir, y momento de inicio de la terapia.

Por otra parte, los esquemas restrictivos y liberales se debaten entre los beneficios y efectos adversos a corto y largo plazo; razón por la cual muchos ensayos no colectivizan una actividad que es individual, donde los efectos potenciales de la anemia deben equilibrarse con el beneficio o perjuicio de las transfusiones

El presente artículo recopila información de varias fuentes, estudios y trabajos internacionales acerca del tema y tiene como objetivo *presentar* a los colegas, mediante un fuerte contenido científico y sólida evidencia, la razón de estos puntos de vista en la práctica de la terapia transfusional para incrementar su seguridad y efectividad, a la vez que se disminuye la exposición antigénica e incidencia de efectos adversos dada por las características de los hemocomponentes, aclarando siempre que estas ideas *no* representan un sustituto de guía o lineamiento.

Palabras clave: Anemia, Transfusión, Globulos Rojos Empacados, neonatos, neonato pre termino, Hemoglobina, pruebas pre transfusionales.

Abstract

The diagnosis of anemia and the need for transfusion in Pediatrics are challenging activities for health professionals involved in this process,

since they differ in several aspects with respect to other age groups.

The specialized guidelines at a global level present variability in terms of the way of calculating the volume, characteristics of the product to be transfused, and time of initiation of therapy. On the other hand, restrictive and liberal schemes are torn between benefits and adverse effects in the short and long term; which is why many trials do not collectivize an activity that is individual, where the potential effects of anemia must be balanced with the benefit or harm of transfusions

This article compiles information from various sources, studies and international works on the subject and aims to present to colleagues, through strong scientific content and solid evidence, the reason for these points of view in the practice of transfusion therapy to increase its safety and effectiveness, while reducing antigenic exposure and incidence of adverse effects due to the characteristics of the blood components, always clarifying that these ideas do not represent a substitute for guidance or guidelines.

Introducción

La anemia es clínicamente relevante cuando la capacidad de transporte de oxígeno no puede satisfacer las demandas tisulares de consumo. En su desarrollo participan factores endógenos y exógenos característicos de la población pediátrica como, menores reservas de hierro, niveles de eritropoyetina bajos, infecciones e incluso pérdidas por flebotomías (1,2).

A partir de ese momento se considera la posibilidad de incrementar la masa roja para mejorar esa capacidad de transporte. La transfusión de glóbulos rojos empacados ha sido identificada como uno de los procedimientos más sobre utilizados en pacientes hospitalizados, lo que ha conllevado metodologías, guías y ensayos para que esta sea indicada en aquellos pacientes que se favorezcan de su relación riesgo/beneficio (3).

En la práctica se define transfusión como la infusión de hemocomponentes en el torrente sanguíneo, con el objetivo de suplir las necesidades que presente el receptor en momentos o situaciones determinadas. Necesidades que son

complicaciones e implican consideraciones que todo profesional de salud incluido en el proceso de transfusión debe conocer (4,5).

Anemia en el ámbito fetal y pediátrico

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S) define anemia como una disminución de la concentración sanguínea de hemoglobina (Hb), independientemente de la causa subyacente, la morfología o la función de los glóbulos rojos (6).

Particularidades colectivas en el período fetal y neonatal tales como la disminuida producción de eritropoyetina (que previene la policitemia en las condiciones hipoxicas uterinas) y una fisiología cardiovascular distinta hacen que su detección, así como las respuestas a intervenciones no sean posible extrapolarlas al adulto o al niño mayor (1, 4).

Anemia del feto

La anemia fetal posee infinidad de asociaciones o causas tales como: hemolisis acelerada (isoimmune o fisiológica), parvovirus B19, hemoglobinopatías, complicaciones del embarazo monocoriónico, y transfusión masiva feto-maternal (7).

Semana gestacional	Hb media (g/dL)	Anemia leve - 2 SD (g/dL)	Anemia moderada - 4 SD (g/dL)	Anemia grave - 6 SD (g/dL)
18	11,0	9,1	7,2	5,3
19		9,3	7,4	5,5
20	11,3	9,4	7,5	5,6
21		9,6	7,7	5,8
22	11,6	9,7	7,8	5,9
23		9,9	8,0	6,1
24	11,9	10,0	8,2	6,2
25		10,2	8,3	6,4
26	12,2	10,3	8,5	6,5
27		10,5	8,6	6,7
28	12,5	10,6	8,8	6,8
29		10,8	8,9	7,0
30	12,8	10,9	9,1	7,1
31		11,1	9,2	7,3
32	13,1	11,2	9,4	7,4
33		11,4	9,5	7,6
34	13,5	11,6	9,7	7,8
35		11,8	9,9	8,0
36	13,8	11,9	10,0	8,1
37		12,1	10,2	8,3
38	14,1	12,2	10,3	8,4
39		12,4	10,5	8,6
40	14,4	12,5	10,7	8,7

establecidas de acuerdo a la concentración de hemoglobina (Hb), factores de riesgo cardiopulmonar, síntomas, condición de fondo, etiología y evolución esperada de la anemia; y no son interpolables entre grupos etarios; ya que difieren las indicaciones establecidas, las cualidades de los hemocomponentes a utilizar, sus posibles

Se describen tres definiciones para esta condición (8, 9):

- a) Múltiplos de la mediana (MoM) propuesta por Giancarlo Mari, que corresponde a una disminución de la concentración de hemoglobina $< 0,84$

- MoM con respecto a la media poblacional.
- b) Desviaciones estándar (DE) del promedio de la hemoglobina esperado (mayores o iguales a -2 DE) para la edad gestacional.
 - c) Disminuciones analíticas de la hemoglobina mayores o iguales a 2,0 g/dL según al promedio para la edad gestacional.

Tabla 1 Concentración de hemoglobina correspondiente a la media para cada semana gestacional

Fuente. Huertas E. Anemia fetal, diagnóstico y manejo actual. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(4):511-517.

Cuando se tiene sospecha de anemia en pacientes de riesgo, el diagnóstico debe realizarse lo más pronto posible, por medio de (9):

- Ecografía Doppler de Arteria Cerebral Media (ACM) cuando el pico de velocidad sistólica (PVS) de la ACM > 1,50 MoM. No es aplicable posterior a transfusión de globulos rojos empacados (GRE) de adultos, por su menor viscosidad.
- Hallazgo ultrasonográfico de anomalías placentarias, tumores fetales y embarazo múltiple tipo monocoriónico
- Existencia de hepato/esplenomegalia. La longitud del hígado fetal correlaciona con anemia.
- Hallazgos ecográficos como edema placentario, polihidramnios e incremento del diámetro de la vena umbilical
- Cordocentesis (invasivo) como diagnóstico definitivo. Mide directamente la Hb fetal en sangre de cordón umbilical (reticulocitos, células nucleadas, bilirrubina sérica total y gases arteriales). Se realiza luego de obtener valores de PVS-ACM mayores a 1,50 MoM constantemente (9).

Anemia del prematuro y del neonato

Un estudio publicado en el Maternal, Adolescent, Reproductive and Child Health (MARCH) Centre del Reino Unido cuyo objetivo fue actualizar las estimaciones regionales y globales de nacimientos prematuros para 2020, además de las tendencias entre 2010 y 2020, utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que define como prematuro al nacimiento vivo antes

que se hayan completado 37 semanas de embarazo. A la vez que sub clasifica esta población basados en la edad gestacional en:

- Prematuro extremo (menor de 28 semanas)
- Muy prematuro (mayor a 28 pero menor a 32 semanas)
- Prematuro tardío (mayor a 32, pero menor a 37 semanas).

Siendo la última subcategoría la de mayor incidencia a nivel global (10).

Características inmunohematológicas del neonato

A nivel eritrocitario tanto estructural como antigénicamente se encuentran diferencias ente neonatos y adultos (11). Los eritrocitos neonatales presentan:

- Mayor resistencia osmótica
- Mayor cantidad de fosfolípidos, colesterol y relación superficie/volumen.
- Superficie eritocitaria más negativa debido a mayor cantidad de ácido sialico.
- Mayor cantidad de miosina en membrana.
- Menor cantidad de acetilcolinesterasa.
- Incrementada permeabilidad a cationes monovalentes.
- Mayor susceptibilidad a daño oxidante.
- Vida media de 60 a 90 días (35 a 50 días en pre términos)
- Mayor susceptibilidad a la peroxidación de membrana.

También encontramos niveles de expresión variados en los distintos antígenos eritrocitarios, como el caso del N-Acetilgalactosamina (antígeno A) y Galactosamina (antígeno B), que poseen menos ramificación en esta etapa; a la vez que los antígenos Lewis están ausentes o disminuidos en células rojas de cordón, al igual que el antígeno I está sumamente disminuido o ausente. El antígeno "i" predomina en células fetales y neonatales y decrece gradualmente en relación reciproca con el antígeno "I" hasta los 18 meses de edad. En tanto otros antígenos como los pertenecientes al fenotipo Rh, Kell, Duffy y MN están bien desarrollados tempranamente en la etapa fetal, mientras Lutheran y XgA están incompletamente (o con expresión débil) desarrollados al nacimiento (1, 11,12).

El neonato presenta una inmadurez metabólica e inmune, donde a falta de un estímulo antigénico, la producción de IgM/ IgG es excepcional en esta población debido a las células T supresoras y escasa presentación antigénica (1). La inmunidad

celular sin desarrollo completo, lo hace susceptible a la Enfermedad Injerto Versus Huésped (EIVH), situación que repercute en la elección de hemocomponentes para su uso y las pruebas pre transfusionales a realizar. Presentan también disminuida filtración glomerular y actividad hepática, aspectos que dificultan metabolizar el citrato, con probabilidad de hipocalcemia y acidosis en altos volúmenes de transfusión; sumado a una menor capacidad para incrementar el gasto cardíaco, por lo que no compensan bien la hipovolemia, derivando en una pobre perfusión tisular (1, 13).

La tasa de decaimiento de la hemoglobina está en función de la edad gestacional, esta se estabiliza en las últimas 6 u 8 semanas de gestación, donde su valor promedio en cordón umbilical es de $16,9 \pm 1,6$ gr/dL en neonatos sanos mientras que en pre términos es de $15,9 \pm 2,4$ gr/dL. La caída del volumen plasmático conduce a un pico de hemoglobina entre las 2 y las 6 horas de vida, y los niveles se estabilizan entre las 8 y las 12 horas de vida. El nadir de Hb se alcanza a las 8 semanas con valores cercanos a 11 g/dL en infantes sanos, conocido como anemia fisiológica. A partir de este momento se incrementa la eritropoyesis (1,13, 14).

Pruebas pre transfusionales necesarias en neonatos

Se debe limitar al máximo las tomas de muestra para esta población. Por lo tanto, apegados a las características inmunológicas y fisiológicas del neonato, las guías establecen las siguientes pruebas:

- a) ABO
- b) Antígeno D = Confirmación sujeta al grupo de la madre, y su posibilidad de recibir RhIG (1).
- c) Rastreo de anticuerpos irregulares= con dos fuentes de origen igualmente validas: plasma del niño, o de la madre.
- d) Prueba de Antiglobulina Humana Directa. Especialmente en sospecha de Anemia Hemolítica del Feto y Recién Nacido.
- e) Determinación de isoaglutininas naturales anti- A o anti - B (grupo sérico) no es necesaria, y puede ser causa de confusión.
- f) Prueba Cruzada Mayor: necesaria cuando se tenga la posibilidad de transfusiones mayores a 20ml/ kg (1, 15).

Con respecto al período de validez no es necesario actualizar esta prueba hasta los 4 meses de edad, en tanto se cumplan las siguientes condiciones (1, 15-17):

- 1) El primer rastreo sea negativo
- 2) Historial de transfusión con grupo O, ABO idéntico o ABO compatible con grupo O.
- 3) Historial de transfusión con unidades D negativo o D compatible

Transfusiones rutinarias en neonatos

Indicaciones para la transfusión de Glóbulos Rojos Empacados

La indicación para transfusión de GRE se realiza para tratar o prevenir la hipoxia debida a disminución de la masa roja, dada por cirugía, anemia, padecimientos crónicos o hemoglobinopatías (donde suprime la producción endógena de hemoglobina) (1,16).

Las indicaciones sugeridas para transfusión de GRE en recién nacidos son (4):

- Hto entre 30-35% o Hb entre 10-12 g/dL en el contexto de un paciente críticamente enfermo, para mejorar la entrega de oxígeno a los órganos vitales.
- Hto entre 20- 30% o Hb entre 7 -10 mg/dL, si se encuentra críticamente enfermo con ventilación mecánica asistida.
- Hto menor de 20% en pacientes asintomáticos si tiene un recuento de reticulocitos menor de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Hto menor de 30% en situaciones que impliquen administración de oxígeno suplementario y ventilación con presión positiva.

La decisión de transfusión se basa en la evaluación de la condición subyacente del paciente, signos y síntomas relacionados a la anemia y su respuesta a transfusiones previas. Guías como la National Health and Medical Research Council (NHMRC) estipula que patologías subyacentes indiquen valores umbral, por ejemplo, la guía Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomienda en enfermedad renal crónica un umbral de 11.0 – 12.0 g/dL en pacientes pediátricos con esta patología. En tanto el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomienda un valor de Hb de 10.0 – 12.0 para pacientes mayores de 2 años y de 9.5 – 11.5 para menores de 2 años (1,15,16).

Si la hemoglobina es inferior a 5 g/dl con inestabilidad hemodinámica con función cardíaca o renal afectada, se utiliza volúmenes de 4 a 5 ml/kg cada 6-8 horas hasta alcanzar el nivel de Hb deseado para evitar sobrecarga de volumen (5).

Características de las unidades de glóbulos rojos para transfusión de neonatos y pre términos

Las características de los GRE a transfundir están ligadas a la condición del paciente, la urgencia de entrega, los resultados obtenidos en las pruebas pre transfusionales y el inventario disponible. Debido a las características fisiológicas, inmunes y bioquímicas del neonato, todas las unidades deben ser irradiadas y leucorreducidas (1, 15-17). El plasma del neonato posee una semejanza notoria con el plasma materno, incluyendo inmunoglobulinas dirigidas contra epítomos A, B o ambos según corresponda. Estas inmunoglobulinas maternas son IgG, y ya que su detección no es rutinaria en los protocolos neonatales, se dicta que además de la compatibilidad con el grupo sanguíneo del niño, los eritrocitos deben ser compatibles con los anticuerpos maternos presentes en la sangre neonatal (1,5,15).

En vista de lo anterior los neonatos se transfunden con unidades grupo "O" principalmente. En caso de no contar con unidades "O", la transfusión isogrupo está totalmente permitida en tanto se demuestre en *fase de antiglobulina* la **ausencia** en plasma de las correspondientes IgG anti A o anti B adquiridas pasivamente de la madre. Si en esta prueba se obtiene un resultado positivo independientemente de la fuerza de reacción, solo se deberá transfundir GRE ABO compatible (grupo O para todos los casos) hasta la no detección de dicho anticuerpo materno (1, 15-17).

En lo referente a la ausencia o presencia de antígenos eritrocitarios va a depender del rastreo y la posterior identificación de anticuerpos. En caso de detectar un anticuerpo irregular de importancia clínica en plasma del niño o de la madre, los GRE a transfundir deben *carecer* del antígeno al cual va dirigido dicho anticuerpo, teniendo en cuenta que entre más alto el nivel de compatibilidad deseado o necesitado, menor va a ser el número de unidades disponibles. En esta situación aplica la Prueba Cruzada Mayor en fase de anti globulina, hasta que dicho anticuerpo materno no se detecte en el neonato. Es importante no transfundir productos que transfieran al neonato aloanticuerpos de forma pasiva, ni tampoco anticuerpos anti ABO, para no interferir con la

interpretación de las pruebas. Otras agencias incluyen antígeno Kell (K1) negativo, en todas las transfusiones donde se conozca el fenotipo y en especial aquellas donde no se conozca (1, 15-17). Unidades con soluciones aditivas y su uso en transfusión pediátrica.

Las unidades de GRE en soluciones aditivas presentan incremento de la vida útil de GRE debido a la función de sus componentes. Entre estos componentes esta la adenina que es nefrotóxica, y el manitol que es diurético; *combinación* que puede influir en la volemia y dinámica de fluidos del neonato haciendo *fluctuar* el flujo sanguíneo a nivel cerebral en infantes pre término. Evidencia demuestra que dosis de transfusión cercanas a 15 mL/Kg, son seguras en esta población, y en caso de gran volumen de transfusión (masiva, crónica), es recomendable mantener mayor vigilancia y cuidados para con el paciente (1).

Política de Donante Exclusivo (Dedicated Donor Policy)

Tomando en cuenta los volúmenes pequeños a transfundir, y para limitar exposición alogénica, además de riesgos infecciosos propios de la transfusión; se desarrolló la Política de Donador Exclusivo, que permite (en alícuotas de sistema cerrado), proveer GRE de un solo donador para un neonato. Se intenta anticipar si el recién nacido requerirá más de una trasfusión y se reservan las unidades de un solo donante para trasfundir en las diferentes ocasiones, hasta su fecha de caducidad (4).

Strauss *et al* recomiendan que esta modalidad se considere en pacientes con cirugía electiva y con necesidad anticipada de glóbulos rojos La logística de este programa requiere de una bolsa Pedi Pack, un conector estéril, y un estricto control de inventario y reservas. Esta iniciativa puede emplearse también para aquellas unidades *negativas* para un antígeno de alta frecuencia o un fenotipo poco común (19).

Dosis de transfusión para GRE

La transfusión pediátrica requiere un volumen de GRE dado en mililitros; debido a que la prescripción de unidades completas en lugar de un volumen calculado implica riesgo de sobrecarga circulatoria. Un ejercicio teórico realizado en Brasil tuvo como resultado que entre los participantes un 61.2% de los encuestados indicaron volúmenes mayores al ideal según la

situación descrita en un cuestionario de prueba (20).

Las Guías y textos pediátricos ofrecen varias fórmulas que toman en cuenta el peso del paciente, el volumen total sanguíneo y el hematocrito (Hto) o hemoglobina promedio de la bolsa a transfundir (21).

Volumen a transfundir (mL) =

$$\frac{(VTS) * (Hb\ deseada - Hb\ paciente)}{Hb\ de\ la\ Unidad}$$

variable dependiente y el volumen de transfusión dividido por el peso del paciente se utilizó como variable independiente. El incremento y los ml por kg estuvieron fuertemente asociados entre sí obteniendo un factor de transfusión de 5,02. El análisis se realizó con unidades solución aditiva con hematocrito de 60% (55 – 65%), y las mediciones de Hb se realizaron de la misma muestra de gases arteriales (22).

$$\text{Volumen a transfundir} = \frac{(VTS * \text{Incremento esperado en Hb})}{Hb\ de\ la\ unidad}$$

En donde:

- Hb deseada en g/dL
- Si se usa hematocrito, recordar la relación entre ambas variables (Hb = Hct/3)
- Calcular el Volumen Total Sanguíneo (VTS) en mL/kg según edad, así:
 - a) 100–120 mL/kg en infantes pre termino
 - b) 80–85 mL/kg en infantes a termino
 - c) 70 mL/kg en infantes de mayor edad, niños y adultos

Esta fórmula no toma en cuenta variaciones en el VTS ni el hematocrito individual de cada bolsa, e investigaciones señalan que su utilización resulta en un hematocrito post transfusional menor al esperado acarreado más transfusiones durante la estadía hospitalaria (21). En el Reino Unido, muchos protocolos de unidades pediátricas utilizan la siguiente formula:

$$\text{Volumen a transfundir} = \text{Peso del paciente (kg)} * \text{Diferencia en hemoglobina buscada (g/dL)} * \text{Factor de transfusión}$$

La fórmula no se ha estudiado fuera de una unidad de cuidados intensivos, ni con pacientes con pérdidas de sangre o hemolisis activa, para comprobar el poder predictivo de ese factor de transfusión (22).

Otro estudio también realizado en Reino Unido examinó la relación entre el volumen de transfusión y el aumento resultante de hemoglobina y hematocrito en pacientes pediátricos. Esta observación se realizó en 2 etapas, una para establecer la formula y otra para probarla (21).

La primera etapa se analizó un total de 383 transfusiones realizadas con unidades en solución de citrato fosfato dextrosa (CPD), con un hematocrito promedio de 69% (rango de 64-72%) y se compararon a la fórmula de transfusión.

$$\text{Volumen a transfundir} = \frac{(VTS * \text{Incremento esperado en Hb})}{Hb\ de\ la\ unidad}$$

El Factor de transfusion utilizado toma como constante el VTS, y la Hb de la bolsa, y se calcula como el cociente entre ambos valores. En un estudio realizado con 7679 registros clínicos de pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos en Reino Unido se analizó la asociación entre el volumen de glóbulos rojos transfundidos y el incremento de la hemoglobina, con el objetivo de poder formular un método de cálculo sencillo y más preciso. Utilizaron un modelo de regresión lineal en el cual el incremento se propuso como

La hipótesis se basaba en que el uso de la fórmula en cuidados intensivos pediátricos generaba un resultado inferior al nivel esperado de Hb post-transfusión, con la consecuente nueva transfusión a los pocos días. Y el objetivo fue derivar una fórmula más confiable para uso clínico.

Realizaron un análisis de regresión lineal de delta Hb y volumen de transfusión por kilogramo de peso corporal, ajustando la pendiente con intersección cero. Se calculó el desempeño de la formula existente en predecir el aumento en la Hb post transfusional, mediante un factor de transfusión se expresa como ratio de:

$$\frac{\text{Elevación actual en HB}}{\text{Elevación esperada en HB}}$$

En donde si esta razón es igual a 1.0 la predicción es correcta, y el volumen transfundido logra el incremento deseado. No obstante, la ratio promedio fue menor a 1 al utilizar la fórmula para transfundir (21).

Debido al pobre desempeño de la fórmula se realizó una serie de regresiones del Delta Hb contra volumen transfundido (ml) entre el peso (kg) culminando finalmente con nueva fórmula:

$$\text{Volumen a transfundir (ml)} = 1.6 * \text{peso del paciente (kg)} * \text{aumento deseado en hematocrito (\%)}$$

El factor 1.6 se obtiene del cociente entre el Volumen Total Sanguíneo y el hematocrito de la bolsa.

Cuatro años después la formula fue puesta en el campo para su evaluación y se comparó su eficacia en conseguir el incremento propuesto. Se utilizó para calcular el volumen de GRE a transfundir y el valor de Hb post transfusión en comparación con valor esperado. Se utilizó la misma ratio de desempeño el cual en promedio mejoró a 0,95 (rango de CI 0,70–1.07), con una diferencia de la mediana entre el aumento previsto de Hb frente al aumento real de Hb de - 0.24 g/dl (rango de -2.52 to 1.95) (21).

La fórmula establecida no aparece como tal en el Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children de la British Journal of Haematology el cual utiliza:

$$\text{Volumen a transfundir} = (\text{Delta de hemoglobina (g/l)} * \text{peso (kg)} * \text{factor})$$

El cociente de 10 es utilizado debido al cambio de las unidades de la Hemoglobina (g/l en vez de g/dL).

La Guía hace mención que esta fórmula no proporciona una predicción precisa del aumento de Hb esperado para un volumen transfundido determinado, debido a condiciones clínicas del paciente y a la variación de Hb de las unidades. Este cambio de unidades implica una mayor atención y se recomienda que el volumen final calculado no sea superior a 20 ml/kg para las transfusiones complementarias (16).

Otro estudio comparó transfundir dosis de 15 ml/kg (grupo A) contra transfundir un volumen calculado con fórmula (grupo B). Como resultado el grupo B fue transfundido con una cantidad de GRE mucho mayor que el grupo A, con mayor incremento en hematocrito y efectos adversos relacionados a la transfusión, pero sin reducir la cantidad de re transfusiones. Se concluyó que un hematocrito deseado puede ser obtenido en esta población al transfundir tomando en cuenta las variables de la fórmula, pero exponiéndolos a un mayor volumen de GRE en comparación a las transfusiones hechas basadas en el peso; por lo tanto, recomiendan continuar con el esquema tradicional de 15ml / kg en neonatos pretérmino (23).

Con respecto a velocidad, se establece una tasa de 6 mL/kg/hora (en 20 mL/kg) y 5 mL/kg/hora (en 15 mL/kg), para permitir una adecuada vigilancia de los primeros mililitros transfundidos, y lograr así la conclusión del procedimiento dentro de las 4 horas permitidas para una unidad a temperatura ambiente (15-17).

Transfusiones no rutinarias en neonatos. Sangre fresca. ¿O no?, he ahí el dilema!

La Política de Donante Exclusivo despertó el cuestionamiento acerca del uso de sangre fresca para esta población a nivel rutinario.

Dentro de la gestión de inventario de hemocomponentes en los bancos no siempre es posible tener unidades frescas o menores a 5 o 7 días. Entonces germina la pregunta de qué tan necesario es transfundir a los neonatos exclusivamente con GRE frescos. Esta interrogante surge de indagaciones acerca de la lesión por almacenamiento, y su posible efecto acumulativo en neonatos en régimen de poli

transfusión, donde por ejemplo la Comisión de Expertos de Australia señala una posible hiperkalemia, en especial con GRE irradiados (15).

En el texto de la Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children del Reino Unido, se define sangre fresca como menor a 5 días. Esto significa que, si la fecha de recolección es el día 0, el componente debe transfundirse antes de la medianoche del día 5 (16,18).

Estudios prospectivos aleatorios conducidos tanto con prematuros con muy bajo peso al nacer como con neonatos que recibieron al menos una transfusión de GRE han demostrado que la carga de potasio contenida en unidades con CPDA-1 almacenadas por 28 días no causó cambios clínicos o bioquímicos en los participantes en comparación con unidades de 3 días o menores, y que incluso se reduce la cantidad de donadores o exposiciones alogénicas cuando se usa en conjunto con la Política de Donante Exclusivo. Se encuentran ensayos realizados tanto en CPDA-1 como en otras soluciones aditivas, donde incluso midiendo los niveles de potasio a la fecha de caducidad, estas unidades no provocan cambios clínicos o bioquímicos en los infantes transfundidos (24).

Existe un estudio aleatorio controlado y doble ciego conocido como: Age of Red Blood Cells in Premature Infants (ARIP) realizado en Canadá cuyo objetivo primario fue determinar si los GRE almacenados por 7 días o menos disminuían las tasas de infección nosocomial y la disfunción orgánica en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal que requirieron al menos una transfusión durante su estancia; en comparación con las unidades de mayor edad. Se evaluó por morbilidades neonatales asociadas a transfusión: enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular y muerte. A nivel secundario se evaluó la presencia de infección nosocomial. **Durante el estudio se asignó aleatoriamente grupos que recibirían GRE menores a 7 días (media de 5.1 días) y aquellos que recibirían unidades GRE de uso rutinario (media de 14.6 días). Entre los participantes se encontró que un 52.7 % del grupo de sangre fresca contra un 52.9% del grupo de GRE estándar presentaron al menos una de las patologías mencionadas. Con relación a las infecciones nosocomiales el primer grupo obtuvo un índice de 77.7 % en comparación con un 77.2% del grupo de sangre estándar. Se**

concluye que el uso de unidades GRE menores a 7 días no mejoran estos índices; en prematuros o en niños con muy bajo al nacer que requieren transfusión, en comparación a unidades GRE con mayor tiempo de almacenamiento (25).

El estudio fue cuestionado al haber utilizado en esquema liberal unidades con SAGM y no CPDA-1.

Situaciones que requieren Globulos rojos empacados menores a 5 días.

En guías publicadas por la AABB, la British Society for Haematology y demás latitudes, se estipula que aparte de condiciones en las cuales el aporte de potasio parezca tener un papel preponderante, no se justifica el uso de GRE de menos de 5 días a todos los neonatos, sin embargo, recomiendan su uso en las siguientes situaciones, donde la carga de potasio puede ser clínicamente importante en transfusiones rápidas de gran volumen (1, 15-18):

- Transfusión intrauterina (de preferencia menor a 5 días)
- Altos volúmenes de transfusión de productos irradiados (>25 mL/kg)
- Ex sanguíneo transfusión (E.T)
- Cirugía cardíaca
- Anemia crónica dependiente de transfusión (< 14 días)
- Pacientes con fallo renal o anuria (< 7 días).
- Oxigenación por membrana extracorpórea en su fase de cebado (18,26).

Transfusión de sangre total

Son escasas las ocasiones en que se debe preparar sangre total reconstituida filtrada e irradiada, menos aún la utilización de sangre entera. Posterior al cebado del circuito extracorpóreo del ECMO, las siguientes transfusiones no necesitan ser con unidades de GRE frescas, para mantener la tensión de oxígeno más allá de 100 mmHg, ya que la sangre que sale del pulmón de membrana está saturada > 90% (26).

En cuanto a los beneficios de la sangre total en un estudio realizado con ratones hembra C57BL/6 de ocho a diez semanas de edad infectados con

Plasmodium berghei, se demostró que la transfusión de sangre entera tiene un efecto un efecto modulador activo que mejora la respuesta de la barrera hematoencefalica, disminuye la congestión esplénica y restaura la función endotelial (27).

Transfusión intrauterina/ fetal

En el escenario de una Anemia Hemolítica del Feto y Recién Nacido (AHFRN), esta medida suprime temporalmente la eritropoyesis fetal, con la consecuente disminución del antígeno circulante, para el cual la madre tiene un aloanticuerpo (1). Sus objetivos son:

- Prevenir la muerte fetal por anemia severa
- Permitir la continuación del embarazo hasta un estadio en que el feto sea viable
- Incrementar el hematocrito fetal hasta 25 % antes de las 24 semanas
- Incrementar el hematocrito fetal hasta 45% luego de las 24 semanas

Cuando las situaciones ameritan esta medida, las guías internacionales recomiendan que los GRE a transfundir, posean las siguientes características (1, 15-17):

- Grupo "O" o compatible con plasma materno
- Antígeno negativo para el correspondiente anticuerpo identificado
- Si el anticuerpo identificado fuera dirigido contra un antígeno de alta prevalencia para el cual no se encuentra unidad negativa, la AAB es específica que se pueden usar GRE maternos (o hermanos de la madre) lavados e irradiados.
- Compatibilidad verificada en fase de antiglobulina
- Otras compatibilidades (Duffy, Kidd y S) son deseables (*debido al carácter respondedor de la madre*).
- Irradiados y leucorreducidos
- Hemoglobina S negativo (debido a las condiciones de baja tensión de oxígeno del útero)
- 5 a 7 días máximo
- Hematocrito de 70 – 85%

Se utiliza la Formula de Rodeck disponible en <http://www.perinatology.com/protocols/rhc.htm> . Esta toma en consideración el peso fetal estimado, el hematocrito del donante, el hematocrito fetal pre transfusión y el Hto deseado. Se realiza a una velocidad de transfusión de 3 a 5 mL /min mediante transfusión intra vascular (TIV) que es preferible a la intraperitoneal por su mayor tasa de supervivencia. Si el procedimiento se hace en pacientes gestantes menores a 22 semanas se realiza mediante transfusión intraperitoneal; ya que la vena umbilical presenta diámetro reducido. Siempre al final del procedimiento se aspira un mililitro de sangre para determinar el hematocrito fetal final (9, 28).

Hiperbilirrubinemia neonatal y Exsanguineo transfusion.

Conocida por Hipócrates y Galeno como *Icterus neonatorum* y mencionada por Bartholomeus Metlinger en 1473 en su *Ein Regiment der jungen Kinder*; presenta varios escenarios concatenados:

- a) Producción incrementada de bilirrubina por degradación extensa de la hemoglobina fetal donde un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina
- b) Disminución patológica de la eliminación: Dos moléculas de bilirrubina indirecta son captadas por una molécula de albúmina con enlace fuerte en la primera unión, pero lábil en la segunda, pudiendo liberarse.
- c) Conjugación reducida de bilirrubina debido a la baja expresión de uridinadifosfatoglucoronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) en hígado fetal o neonatal (29).

La inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, conducen a una hiperbilirrubinemia y riesgo de kernicterus en las primeras 24 horas de vida; con un máximo al tercer o cuarto día. Una elevada β -glucuronidasa en leche materna y una mayor actividad de la β -glucuronidasa intestinal incrementan la reabsorción de bilirrubina no conjugada en circulación entero hepática, y hacen que sea más probable esta condición en neonatos alimentados a pecho (30).

También se hallan diferencias entre grupos étnicos, por ejemplo, los afrodescendientes, tienen menores niveles de ictericia neonatal, pero poseen riesgo incrementado de Kernicterus (31).

La neurotoxicidad es causada por la fracción de la bilirrubina no conjugada que no se ha unido a la albumina, y es conocida como bilirrubina libre. En un ensayo usando ratones mutantes FVB/NJ UGT1 la administración de Albumina sérica humana aumentó la capacidad del plasma de unir esta bilirrubina libre, en ausencia de fototerapia, y movilizarla al plasma, al incrementar su ligamen intravascular (32).

En estos mismos ratones Gunn deficientes de UGT1 se estudió el potencial terapéutico de los ácidos biliares **Ácido ursodesoxicólico (UDCA)** y el ácido obeticólico (OCA, 6- α -ethyl-CDCA), un agonista selectivo del receptor X fernesioide X (NR1H4) como opciones de tratamiento preventivo para la hiperbilirrubinemia neonatal, mostrando ambas disminuciones de la bilirrubina tanto en plasma como a nivel cerebral (33).

Consecuente con estos hallazgos un estudio de cohorte realizado en la región de Estocolmo entre 2006 y 2015 encontró que la colestasis es común en lactantes con AHFRN presumiblemente causada por aspectos como la alta viscosidad de la bilis proveniente de una hemólisis intensa, sobrecarga hepática de hierro dada por transfusiones intrauterinas, hipoxia o lesión hepática debida a la eritropoyesis extra medular, y la aloinmunización materna, donde están más fuertemente asociados: el anti - D , anti c- y el anti K, sin embargo su sola presencia representa un riesgo menor comparado a cuando están presentes en compañía de cualquier otro anticuerpo irregular. (34)

La profilaxis para la inmunización por antígeno D (dominante en los casos más severos,) implicó una disminución de los casos de AHFRN, su severidad y menor muerte intrauterina, con incremento de inmunizaciones por otros antígenos eritrocitarios, donde la presencia de más de un anticuerpo irregular dirigido contra antígenos eritrocitarios puede complicar el embarazo y se asocia con una presentación clínica más grave (35,36).

La Fototerapia con fotones de energía (425 y 475 nm) provoca isómeros estructurales (lumirrubina y fotobilirrubina) que son hidrosolubles y se excretan del hígado mediante la bilis sin conjugación o transportador, disminuyendo la bilirrubina no conjugada ya acumulada, pero no previene su acumulación (37).

La E.T se realiza cada vez más infrecuentemente siendo empleada antes del kernicterus, para sustraer bilirrubina del compartimiento intravascular, cuando el uso de IVIG y fototerapia en neonatos con hiperbilirrubinemia severa no producen los resultados adecuados en un tiempo prudencial o cuando la hemólisis es excesiva (38).

En el caso de AHFRN se realiza con el objetivo de:

- a) Remover anticuerpos libres en plasma
- b) Remover células sensibilizadas y reemplazarlas con células antígeno negativo
- c) Maximizar la unión de la bilirrubina a su transportador de albumina (37,38).

Más allá del acúmulo de Bilirrubina Indirecta en sangre, potencialmente es útil para disminuir la concentración intravascular de:

- a) Drogas o toxinas administradas a la madre cerca del parto.
- b) Drogas o toxinas administradas al niño.
- c) Sustancias dañinas producto de la prematuridad o errores metabólicos.

En cuanto a los requerimientos de los componentes de esta sangre total reconstituida cuando los GRE son en CPDA- 1, las guías internacionales recomiendan que los GRE a transfundir, posean las siguientes características (1, 15-17):

- Grupo "O" o compatible con plasma materno.
- Antígeno negativo para el correspondiente anticuerpo identificado
- Si el anticuerpo identificado fuera dirigido contra un antígeno de alta prevalencia para el cual no se encuentra unidad negativa, se pueden usar GRE maternos (o hermanos de la madre).
- Compatibilidad verificada en fase de antiglobulina.
- Otras compatibilidades (Duffy, Kidd y S) son deseables (*debido al carácter respondedor de la madre*)
- Irradiados y leucorreducidos
- 5 a 7 días máximo.

En cuanto al plasma para la reconstitución, las guías internacionales recomiendan que posean las siguientes características (1, 15-17):

- Mismo grupo del neonato o ABO compatible
- No añadir pasivamente cualquier tipo de anticuerpo dirigido contra antígenos de globulos rojos.

Se reconstituye en agitación constante para un hematocrito final entre 45 – 60%, en un volumen de 450 mL. Con respecto a la dosis existe diferencia en un neonato nacido a término (*dosis 85 ml/Kg*) o uno de muy bajo peso al nacer (100ml/Kg), y se utiliza una velocidad recomendada de 5ml/kg de peso corporal (o 5% del VTS del niño) en intervalos de 3 a 5 minutos, durando entre 90 y 120 minutos. No es recomendable una velocidad mayor pues puede alterar el flujo sanguíneo cerebral y generar cambios de presión intracraneal que favorezcan la hemorragia intraventricular. Se procede a realizar de 1.5 a 2.0 volemias para recambiar el 85-90% del volumen total sanguíneo, y remover de 70 a 90% de los globulos rojos circulantes y aproximadamente el 50% de la bilirrubina total, luego de esto empieza el equilibrio intra/extravascular (1, 15-17).

Es recomendable controlar la bilirrubina sérica, la glicemia (por aporte de la unidad) y el conteo de plaquetas, ya que el plasma utilizado provee únicamente factores de coagulación (38).

En un estudio de cohorte multicentrico estadounidense realizado entre 1997 al 2016 acerca de la prevalencia de ET, encontraron que los efectos adversos más reportados fueron respectivamente: trombocitopenia, hiperkalemia e hipocalcemia, en tanto que hemorragia intraventricular y convulsiones, fueron los menos reportados. A la vez reportaron que los infantes pre término tenían mayor probabilidad de morir posterior a la ET en comparación con los infantes a término, probablemente debido a las comorbilidades asociadas a su condición de prematuridad, que conllevan complicaciones previas y no a la ET en sí (38).

Un seguimiento (cohorte) de tres años realizado en Taiwán encontró que la ET arrojó riesgos mayores a largo plazo para secuelas neurológicas excepto para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA), que los de la cohorte de referencia. En tanto, el subgrupo de fototerapia arrojó riesgos mayores a largo plazo para las secuelas neurológicas, excepto parálisis cerebral infantil (PC) y retraso mental (39).

Transfusión masiva en pediatría

En donde exista pérdidas agudas de sangre secundaria a trauma o cirugía, el nivel de Hb puede no reflejar la severidad de las pérdidas y la evidencia de hipoperfusión (palidez, hipotensión, taquicardia y compromiso de la conciencia), define entonces la terapia de reemplazo. En un paciente hipovolémico con sangrado activo, el valor de Hb desencadenante de la transfusión, así como la dosis de sangre, pueden necesitar ajustarse hacia arriba (3, 5, 40,41).

Toda guía recomienda la implementación de un protocolo de transfusión masiva, en centros con unidades de trauma, y pacientes pediátricos (1, 15-17).

Estrategias para la reducción de la necesidad de transfusión.

Para reducir las transfusiones se debe poner cuidado a las situaciones que originan esa necesidad, para poder anticiparlas. La terapia preoperatoria con hierro en pacientes preoperatorios con alta pérdida de sangre esperada, podría disminuir su carencia, la cual conlleva consecuencias irreversibles en redes neuronales, neurotransmisores y mielinización (42).

A la vez, se deben emplear técnicas que disminuyan las pérdidas artificiales de sangre. Procedimientos como la hemodilución normovolemica aguda no reducen el número de transfusiones, y exigen un estricto protocolo con directrices para selección del paciente, acceso vascular, volumen extraído, fluido de reemplazo, almacenamiento, y momento de reinfusión (1,15).

También se debe prevenir la hipotermia, la cual lleva a hipoxia y perturbaciones en el metabolismo celular, despolarización neuronal, isquemia y apoptosis (43).

Existe correlación entre la cantidad de flebotomías solicitadas al neonato y las transfusiones realizadas. Manno citado por López y colaboradores encontró que para reponer sangre extraída en flebotomías se transfunde GRE al extraer entre el 5 y el 10% del volumen circulante. A la vez que se hacen casi el triple de flebotomías a pacientes transfundidos en comparación con los no transfundidos (44).

El número de determinaciones realizadas, el volumen necesario para las determinaciones solicitadas y el porcentaje de volemia que representa ese volumen, aumentan el Odds ratio para sufrir anemia iatrogénica. Un volumen perdido mayor al 10% tiene 35,44 veces más probabilidad de presentar anemia iatrogénica; donde los hemocultivos y los controles de gases están más asociadas al aumento en la probabilidad de sufrir esta condición durante la estancia hospitalaria (14).

Opiniones de expertos de varias guías dan pautas para disminuir las pérdidas de sangre relacionadas con flebotomías innecesarias (1, 14-17). Entre otras:

- Determinaciones cuando sea necesario, en lugar de rutinas
- Retorno de volúmenes sobrantes a las vías
- Óptima técnica de muestreo y transporte para minimizar devolución de muestras por el laboratorio.
- Tubos pediátricos
- Uso de técnicas no invasivas y "point-of-care"
- Revisar pérdidas acumuladas por flebotomía a intervalos regulares.
- Métodos indirectos validados de medición de bilirrubinas conocidos como bilirrubinometría transcutánea (TcB) (45).

Esquemas restrictivos y liberales

Se define como esquema restrictivo a la transfusión administrada a pacientes con umbrales de Hb inferiores a 7- 8 g/dl, en tanto el esquema liberal corresponde a la transfusión administrada a pacientes con umbrales de Hb iguales o superiores a 9-10 g/dl (46,47). Lo anterior definido en la situación de un paciente hemodinámicamente estable sin sangrado activo.

El estudio Iowa encontró menores eventos transfusionales en el esquema restrictivo, pero mayor incidencia de leucomalacia ventricular (por cambios en flujo sanguíneo de los ventrículos cerebrales) en este mismo grupo. Al darle seguimiento durante la niñez a ambos grupos, encontraron que los participantes del esquema liberal presentaban menor estructura cerebral y menor rendimiento cognitivo a la edad de 7 a 10 años (46,47).

El estudio PINT (Premature Infants in Need of Transfusions), reveló que los participantes del esquema restrictivo a los 18 – 24 meses de edad presentaban un retraso cognitivo según el Índice de Desarrollo Mental (MDI) de Bayley-III, al contrario de los participantes del esquema liberal. Un tercer estudio llamado TOPS (The Transfusion of Premature Infants Study) encontró que eventos como la muerte y problemas en el desarrollo neurológico eran menos comunes en neonatos transfundidos con límites de hemoglobina más altos (47, 48).

El estudio aleatorio ETTNO (Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants) realizado con 1013 infantes de peso al nacer menor a 1000g, se compararon esquemas liberales versus restrictivos en cuanto a muerte o discapacidad a los 24 meses, obteniéndose un resultado de 44.4% vs 42.9%, respectivamente para cada grupo. Diferencia que no es estadísticamente significativa. Concluyendo que en esta población un esquema liberal no reduce la probabilidad de cualquiera de ambos eventos a los 24 meses cuando se compara con un esquema restrictivo (47).

En un estudio efectuado por Bell EF y su grupo compararon el uso de umbrales "liberales" versus "restrictivos" en recién nacidos pretérmino y encontraron que ambos enfoques fueron bien tolerados, sin encontrar diferencia en el número de recién nacidos que evitaron nuevas transfusiones y reportaron *mayor* frecuencia de desenlaces neurológicos adversos (hemorragia intraparenquimatosa, leucomalacia ventricular) en el grupo de terapia restrictiva (48).

Efectos adversos a la transfusión pediátrica

En este apartado a nivel pediátrico encontramos: Enterocolitis Necrosante, Hemorragia intraventricular, Perforación intestinal focal (FIP), Retinopatía del prematuro, Enfermedad pulmonar crónica, Sobrecarga de volumen, Hemólisis, Sensibilización a antígenos eritrocitarios, Hiperpotasemia, infecciones y complicaciones pulmonares (4).

En un estudio post hoc con 628 neonatos de edad gestacional extremadamente baja del estudio PENUT (Preterm Erythropoietin (Epo) Neuroprotection Trial) se encontró asociación negativa significativa entre el Bayley Scales of Infant and Toddler Development® (BSID-III) y la

transfusión de GRE. Para los componentes cognitivo, motor y de lenguaje los puntajes resultaron decrecientes en función del número de transfusiones, volumen acumulado de transfusión, y número de exposición a donadores (49).

En una condición llamada Síndrome de Transfusión Feto Fetal (TTTS), que consiste en la transfusión de sangre entre gemelos a través de una anastomosis vascular placentaria, se ha demostrado que el gemelo receptor presenta volumen de precarga incrementado con mayor gasto cardíaco, e hipertensión fetal atribuibles a la endotelina. Ambos gemelos experimentan diversas comorbilidades, alta mortalidad, y lesión cerebral (50).

En un estudio realizado en el German Neonatal Network (GNN), los recién nacidos prematuros con grupo sanguíneo AB tenían un mayor riesgo de NEC/FIP quirúrgica en comparación con los grupos no AB, proponiendo esta característica como nuevo factor de riesgo (51,52).

Un modelo neonatal murino con cachorros C57BL/6 anemizados por flebotomías y luego transfundidos con GRE desarrollaron en 12 – 24 horas una condición semejante a NEC con necrosis prominente, inflamación con edema submucosal y separación de la lámina propia en la región ileocecal y colon. Se ha propuesto que al presentarse anemia severa en el neonato murino se produce un estado inflamatorio leve en el intestino con infiltración de macrófagos que son posteriormente activados por transfusiones de GRE mediante un mecanismo Toll-like receptor 4, que activa la cascada de señalización intracelular *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) con la consecuente producción de citoquinas inflamatorias del sistema inmune innato que dañan el tejido intestinal (53).

En un estudio pediátrico realizado en Venezuela se identificó que la transfusión de GRE realizada 48 horas previas al diagnóstico de NEC incrementó el riesgo en 2,1 veces, en tanto que un mayor número de transfusiones (3 ± 1) de GRE incrementó el riesgo en 3,2 veces y finalmente poseer un hematocrito menor de 30% incrementa el riesgo en 1,5 veces, en concordancia con las hipótesis propuestas acerca de que la lesión intestinal empeora con la gravedad y la duración de la anemia antes de la transfusión; situación que disminuye la capacidad de transporte de oxígeno al punto de no satisfacer las demandas para crecimiento tisular, favoreciendo el metabolismo

anaeróbico y la generación de ácido láctico, escenario ideal para apoptosis endotelial (54).

Un estudio realizado en los Países Bajos relacionó que niveles bajos de hemoglobina junto a una baja saturación de oxígeno esplácnico en bebés prematuros anémicos previo a transfusión de GRE también está asociada a lesión intestinal. Lo anterior se evidenció mediante la obtención de niveles urinarios altos de la Proteína Fijadora de Ácidos Grasos Intestinales (I-FABP) que funciona como marcador de pérdida de integridad de la pared intestinal, cuya elevación ha sido asociada con lesión severa, isquemia, NEC y patologías que ocasionen pérdida de integridad de la membrana intestinal (2).

Entre las asociaciones encontradas también están la Lesión Intestinal Aguda Asociada a Transfusión (TRAGI) demostrable mediante el incremento de la calprotectina en heces, y la Lesión Renal Aguda (AKI) por medio de la elevación urinaria del marcador Kidney Injury Molecule 1 (KIM -1) a las 6 y 12h post transfusión, con un descenso a valores casi normales a las 24h. Este ascenso y descenso del marcador se ha relacionado con el periodo de tiempo necesario para que la velocidad de flujo de la arteria mesentérica vuelva a periodos pre- transfusión, establecido en 24h (55).

Finalmente, la transfusión de GRE ha sido utilizada como criterio de Principales morbilidades maternas para estudios de tasa de parto por cesárea (56).

Conclusiones

La poblaciones fetal y pediátrica son grupos vulnerables por su inmadurez inmunológica, menor desarrollo neurológico y menor volumen sanguíneo circulante. Razón por la cual las unidades de Globulos Rojos Empacados para su transfusión tienen especificaciones particulares con características de seguridad adicionales (15,18).

La edad gestacional y cronológica del infante, sexo, momento de pinzamiento del cordón umbilical, pérdidas, hemólisis, producción eritrocitaria inadecuada y aspectos fisiológicos propios del grupo etario se deben considerar al interpretar resultados de laboratorio (1,13,14). La aloinmunización materna ocurre cuando una mujer tiene una respuesta inmunológica a un antígeno de glóbulos rojos de origen paterno, ausente en la madre y heredado por el feto (8).

La anemia fetal es una condición poco frecuente, pero potencialmente letal para el feto, si no se diagnostica y maneja oportunamente (9).

Las buenas prácticas de transfusión no deben estar basadas únicamente en los umbrales de concentración de hemoglobina, sino que asociar este valor a síntomas, signos, comorbidades, tasas de sangrado, y demás valores clínicos de los pacientes, ya que forman parte de su entorno global. La implementación de estas prácticas ayuda a conservar los recursos transfusionales y garantizar su disponibilidad para las situaciones que más la necesitan en el momento adecuado (3,4,13,41).

Varios autores postulan que una sola unidad de GRE puede aliviar los síntomas de la anemia y elevar el nivel de Hb por encima del desencadenante de la transfusión, razón por la cual se debe reevaluar clínicamente junto con el nivel de Hb post transfusional, para determinar la necesidad de unidades adicionales (3,46).

Es difícil comparar estudios debido a que las condiciones pocas veces son semejantes. Varios de estos se hacen con unidades con soluciones aditivas, las cuales poseen un hematocrito menor a las unidades preparadas en CPDA -1. Así varían también los protocolos entre ensayos, poblaciones participantes y el tiempo de comprobar la Hb, etc. Estos estudios tampoco aplican para pacientes con factores subyacentes que impliquen destrucción acelerada de GR, pérdidas de los mismos, o constantes cambios en su volumen sanguíneo total (21-23).

La posibilidad de hiperpotasemia está presente en neonatos debido a la relación de su tamaño y peso en comparación con los circuitos extracorpóreos y el potencial de transfusión elevada (18).

La carga de potasio puede ser clínicamente significativa en transfusiones de grandes volúmenes (mayor a 20 ml/kg de peso corporal) realizadas mediante infusión muy rápida en periodos cortos de tiempo como la transfusión intrauterina, exsanguíneo transfusión, transfusión masiva así como neonatos que reciben otras transfusiones de gran volumen, como cirugía cardíaca u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), razón por la cual las Guías estipulan sangre fresca para estos procedimientos (15-18,41).

El cálculo del volumen a transfundir tiene la función de prevenir volúmenes excesivos para disminuir el riesgo de sobrecarga circulatoria o

transfusiones múltiples con costos adicionales; a la vez que optimiza el resultado post transfusional esperado en tanto minimiza la exposición alogénica del paciente. Entre más alto el incremento en Hb buscado, más amplio es el potencial de error entre lo deseado y lo alcanzado (20 -23).

Todas las fórmulas contemplan el hematocrito de la unidad, que está en relación a los materiales de extracción, flebotomía y fraccionamiento, por lo tanto, un Aseguramiento de la Calidad que incluya control de calidad de hemocomponentes siempre va a ser requisito para garantizar un excelente producto al paciente que lo requiere. Las unidades de GRE con mayor contenido de hematocrito y hemoglobina disminuyen la exposición y los efectos adversos relacionados con la transfusión (5).

Las formulas propuestas en varios estudios *no logran* la consecución del incremento de Hb esperado, pues son calculadas globalmente y no resultan aplicables en situaciones individuales. Con el uso de formula se obtienen incrementos en hematocrito, pero a costa de utilizar más volumen, lo que implica mayor exposición a donantes y mayor susceptibilidad a los efectos adversos. El beneficio terapéutico de la transfusión se busca con la administración de la dosis efectiva más baja (3, 4, 22).

Estudios encontraron un aumento significativo en hemoglobina y hematocrito en grupos de neonatos trasfundidos a 20 ml/kg comparados con aquellos trasfundidos a 15 o 10 ml/kg, además de reducir la exposición a donadores (57,58).

En sujetos mayores a 20 kg de peso corporal el uso de una sola unidad de 250 ml es recomendada, seguida por una evaluación clínica para determinar si las siguientes transfusiones serán necesarias, se ha demostrado que no es necesario esperar más de 15 minutos para evaluar dicho incremento (3,14,59).

Es buena práctica contar con un protocolo de transfusión masiva en neonatos. El estudio Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) conducido en centros de trauma civil norteamericanos no demostró diferencia significativa entre un esquema 1:1:1 (1 unidad de plasma, 1 unidad de plaquetas y 1 unidad de GRE) y 1:1:2 (1 unidad de plasma, 1 unidad de plaquetas y 2 unidades de GRE) en mortalidad a las 24 h o 30 días post transfusión, aunque si se demostró que había menos muertes por sangrado en el esquema 1:1:1 (1, 60).

Se recomienda que cuando se va a llevar a cabo una transfusión masiva en el recién nacido se ajuste la temperatura de la sangre para evitar una baja de 0.7 a 2.5 °C en el recién nacido para prevenir la hipotermia y su efecto en terapia transfusional (40,43).

Un estudio realizado por Santiago-Mardesiche *et al* demostró que la modificación de la hemoglobina entre el ingreso y el egreso hospitalario a partir del número de flebotomías es estadísticamente significativa; y que esta anemia forma parte de las principales causas de incremento en la estancia hospitalaria, incremento de las transfusiones y de agravamiento de los padecimientos de base (61).

Deben fomentarse estrategias para minimizar la necesidad de transfusiones de GRE, como el pinzamiento tardío del cordón, flebotomías prudentes, suplementos de hierro apropiados y adopción de pautas de transfusión para mejorar el desarrollo neuronal a largo plazo en pacientes críticamente enfermos (44). Sin embargo, varios estudios prefieren no recomendar el uso de EPO incluso cuando pueda disminuir la exposición del neonato a transfusiones alogénicas; ya que sus efectos secundarios (retinopatía del prematuro e incidencia incrementada de hemangiomas) superan los beneficios de estas exposiciones (1).

Las pruebas pretransfusionales, los esquemas y las cualidades de los productos a transfundir descritos en las guías consultadas tienen como objetivo la mayor seguridad y efectividad posible en las distintas transfusiones realizables, en tanto se disminuye la exposición antigénica y la posibilidad de efectos adversos.

Referencias

1. Fung, M. K. AABB Technical Manual. 19th. ed. American Association of Blood Banking; 2017.
2. Kalteren WS, Bos AF, Van W. et al. Neonatal anemia relates to intestinal injury in preterm infants. *Pediatric Research*. 2022; 91(1): 1452–1458. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01903-x>
3. Berro M, Rodríguez I. ¿Por qué continuamos transfundiendo dos unidades de sangre a la vez si con una sola podría ser suficiente? *Rev. Méd.*
4. Jaramillo-Jaramillo LI, Villegas-JD, Ruiz-Mejía C, et al. Requerimiento de paquetes eritrocitarios en neonatos: una revisión cualitativa. *Acta Pediatr Mex*. 2018; 39(5):298-306.
5. Ayala-Viloria A, González-Torres H, David-Tarud, G. (2022). Transfusiones en pediatría. *Revista Científica Salud Uninorte, Colombia*. 2022; 33(2):187-201. <https://doi.org/10.14482/sun.33.2.10547>
6. Global Health Metrics. Anemia — Level 1 impairment [Internet]. The Institute for Health Metrics and Evaluation. *Lancet*. 2019; 393 Disponible en: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries/factsheets/anemia-level-1-impairment>)
7. Signore F, Marchi L, Conti N, et al. Massive foeto-maternal transfusion: how long are foetal blood cells detectable in the maternal circulation?. *Blood transfusion*. 2022; 20(4),338-340. <https://doi.org/10.2450/2021.0037-21>
8. Mari G, Deter RL, Carpenter R L, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *The New England journal of medicine*. 2000; 342(1):9-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420102>
9. Huertas E. Anemia fetal, diagnóstico y manejo actual. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2019; 65(4):511-517. <https://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2211>
10. Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet [Internet]*. 2023;402(10409):1261–71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00878-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00878-4)
11. Themes U. The Neonatal Erythrocyte and Its Disorders. *Oncohematol Key*. 2019; 1

- (1). <https://oncohemakey.com/the-neonatal-erythrocyte-and-its-disorders/>.
12. Marion E. Reid, Christine Lomas-Francis, Martin L. Olsson. The Blood Group Antigen FactsBook. (Third Edition), Academic Press,2012.
13. Golombek SG, Fariña DS, Augusto B, et al. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. Rev. Panam. Salud Pública. 2011; 29(4):281-302. http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892011000400010
14. Rizo T. Anemia severa secundaria a excesiva extracción sanguínea en recién nacidos: un llamado de atención a los neonatólogos. Rev Ecuat. Pediatr. 2018; 19 (1): 7-11. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996420/cientifica-sep-19-01-2018-8-12.pdf>
15. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell, C, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. British Journal of Hematology. 2016; 175(5): 784-828. <https://doi.org/10.1111/bjh.14233>
16. Patient Blood Management Guidelines: Module 6 – neonatal and paediatrics [Internet]. Gov.au. [consultado 02 feb 2023]. Disponible en: <https://www.blood.gov.au/pubs/pbm/module6/>
17. The American National Red Cross. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines 2021. [consultado 15 enero 2023]. Disponible en: https://www.redcross.org/content/dam/redcrossblood/hospital-page-documents/334401_compendium_v04jan2021_bookmarkedworking_rwv01.pdf
18. Foukaneli, T., Kerr, P., Bolton-Maggs, P.H.B., Cardigan, R., Coles, A., Gennery, A., Jane, D., Kumararatne, D., Manson, A., New, H.V., Torpey, N. and (2020), Guidelines on the use of irradiated blood components. Br. J. Haematol., 191: 704-724. <https://doi.org/10.1111/bjh.17015>
19. Strauss RG, Wieland MR, Randels MJ, Koerner TA. Feasibility and success of a single-donor red cell program for pediatric elective surgery patients. Transfusion. 1992; 32(8):747-9.
20. Schaffhausser Filho CJ, Faria JCP, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Red blood cell prescription and recognition of transfusion reactions by pediatricians. Einstein Sao Paulo. 2020. doi: [10.31744/einstein_journal/2020AO5446](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5446)
21. Morris KP, Naqvi N, Davies P, Smith M, Lee PW. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. Archives of disease in childhood. 2005; 90(7):724-728. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062174>
22. Davies P, Robertson S, Hegde S, Greenwood R, Massey, et al. Calculating the required transfusion volume in children. Transfusion. 2007; 47(2):212-216. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01091.x>
23. Cheema RK, Jain S, Bedi RK., Kaur G & Chawla D. (2022). Comparison of Hematocrit Change in Preterm Neonates with Birth Weight Based Versus Formula Based Packed Red Blood Cell Transfusion: A Randomized Control Trial. Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion. 2022; 38(1):138-144. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01420-1>
24. Fernandes DH, Nunes AM, Kopelman BI, Areco KN, et al. Transfusions of CPDA-1 red blood cells stored for up to 28 days decrease donor exposures in very low-birth-weight premature infants. Transfusion medicine. 2005; 15(6): 467-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2005.00624.x>
25. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al. Effect of Fresh Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants: The ARIPI Randomized Trial. JAMA. 2012; 308(14):1443-1451. doi:10.1001/2012.jama.11953
26. Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles. Part 1. Ann Card Anaesth. 2011; 14 (1):218-229.
27. Gul S, Ribeiro-Gomes FL, Moreira AS et al. Whole blood transfusion improves vascular integrity and increases survival in artemether-treated experimental cerebral malaria. Sci Rep. 2021.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91499-3>
28. Borrell A, Pereira A, Fortuny A, Martínez JM, Puerto B, Borobio V, et al. Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimmunización. *Prog Obstet Ginecol (Internet)* [Internet]. 2005 [citado el 12 de febrero de 2023];48(4):179-85. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-transfusion-intravascular-fetal-el-tratamiento-13074111>
 29. Van Dijk R, Aronson SJ, de Waart DR, van de Graaf SF, Duijst S, Seppen J, et al. Biliverdin Reductase inhibitors did not improve severe unconjugated hyperbilirubinemia in vivo. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [consultado 02 de enero de 2023]; 7(1):1646. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-01602-w>
 30. Luo L, Zou L, Dong W, et al. Association between neonatal serum bilirubin and childhood obesity in preterm infants. *Pediatric research*. 2019; 86(2):227-233. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0399-3>
 31. Qattea, I, Farghaly M, Elgendy M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US Database. *Pediatric Research*. 2022, 91(7):1662-1668. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01692-3>
 32. Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, Jašprová J, Vitek L, Verkade HJ, et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep* [Internet]. 2015 [citado el 03 de febrero de 2023];5(1):16203. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep16203>
 33. Van der Schoor LWE, Verkade HJ, Bertolini A, de Wit S, Mennillo E, Rettenmeier E, et al. Potential of therapeutic bile acids in the treatment of neonatal Hyperbilirubinemia. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado el 03 de ENERO de 2023];11(1):11107. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90687-5>
 34. Teng J, Wickman L, Reilly M, et al. Population-based incidence and risk factors for cholestasis in hemolytic disease of the fetus and newborn. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 702-707. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01345-1>
 35. Liu S, Ajne G, Wikman A, Lindqvist C, Reilly M, Tiblad E. Management and clinical consequences of red blood cell antibodies in pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2021;100(12):2216–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14261>
 36. Singh B, Chaudhary R, Katharia R. Title: Effect of multiple maternal red cell alloantibodies on the occurrence and severity of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2021;60(1):102958. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050220302743>
 37. Méndez DS, Herrera R. Hyperbilirubinemia: An important problem of public health [Internet]. *Edu.gt.* [consultado 12 de febrero 2023]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/revistas/guapedia/2016/2/2/01>
 38. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivilly C, Glenn M, Jones L, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* [Internet]. 2020 [consultado 05 febrero 2023];40(10):1506–12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-020-0642-0>
 39. Tsao P-C, Yeh H-L, Shiao Y-S, Chang Y-C, Chiang S-H, Soong W-J, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes of significant neonatal jaundice in Taiwan from 2000-2003: a nationwide, population-based cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [consultado 10 de enero 2023];10(1):11374. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68186-w>
 40. Ledezma O, Fernandez M, Garzón V, et al. Transfusiones masivas en Pediatría. *Pediatr Panamá*. 2020, 49(3):77-84. DOI 10.37980/im.journal.rssp.20201696 (56)
 41. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA*.

- Published online October 12, 2023.
doi:10.1001/jama.2023.12914
42. Urquiza, R. Qué hacer frente a la anemia materna y perinatal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2019; 65(4):423-425.
<http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2219>
43. Urbaś W, Artykiewicz K, Czarkowski M, Gorczyca K, et al. Hypothermia as a treatment option for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 13(1):100-104.
<https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.016>
44. López Candiani C, Zamora IE, Salazar GV, Yui AC, Weger M. Factores asociados a la transfusión de sangre en neonatos críticamente enfermos. *Revista mexicana de pediatría*, 2002; 70(1):10-13.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sp031c.pdf>
45. Halder A, Adhikari A, Ghosh R, Singh S, Banerjee A, Ghosh N, et al. Large scale validation of a new non-invasive and non-contact bilirubinometer in neonates with risk factors. *Sci Rep [Internet]*. 2020 [consultado 10 de enero de 2023];10(1):11149. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67981-9>
46. Podlasek SJ, Thakkar RN, Rotello LC, Fleury TA, Demski RJ, Ness PM, et al. Implementing a “Why give 2 when 1 will do?” Choosing Wisely Campaign. *Transfusion[Internet]*. 2016;56(9):2164–2164. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13664>
47. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA [Internet]*. 2020 [consultado 10 de enero 2023]; 324(6):560–70. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769262>
48. Bell, EF. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers. *Archives of Disease in Childhood-fetal and Neonatal Edition*. 2021; 107(2): 126-130. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320495>
49. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, German KR, Comstock BA, et al. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. *Pediatric research*. 2021; 90(1): 109-116.
<https://doi.org/10.1038/s41390-020-01273-w>
50. Cho H, Shin SH, Jun JK, Shin SH, Kim Y-J, Kim SH, et al. Early postnatal cardiac manifestations are associated with perinatal brain injury in preterm infants with twin to twin transfusion syndrome. *Sci Rep [Internet]*. 2019 [consultado 01 de febrero 2023]; 9(1):18505. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-54951-1>
51. Martynov I, Göpel W, Rausch TK, Härtel C, Franke A, Franz AR, et al. Blood group AB increases risk for surgical necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in preterm infants with very low birth weight. *Sci Rep [Internet]*. 2021 [consultado 09 febrero 2023]; 11(1):13777. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34215818/>
52. Thomson T, Habeeb O, Dechristopher PJ, Glynn L, Yong S, Muraskas J. Decreased survival in necrotizing enterocolitis is significantly associated with neonatal and maternal blood group: the AB isoagglutinin hypothesis. *J Perinatol [Internet]*. 2012 [citado 09 febrero 2023]; 32(8):626-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094489/>
53. MohanKumar K, Namachivayam K, Song T, Jake Cha B, Slate A, Hendrickson JE, et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions. *Nat Commun [Internet]*. 2019 [consultado 10 de febrero de 2023]; 10(1):3494. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11199-5>
54. Naveda Romero, O; Naveda Meléndez, A. ¿Son la anemia y la transfusión de glóbulos rojos factores de riesgo para enterocolitis necrotizante en prematuros?. *Bol pediatr*. 2015; 55(1): 3-9.

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-134989>

55. Turner SS, Davidson JM, Elabiad MT. Changes in urinary kidney injury molecule-1 levels after blood transfusions in preterm infants. *Sci Rep [Internet]*. 2021 [consultado 25 enero 2023]; 11(1):11690. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-91209-z>
56. Suarez-Easton S, Shalev E, Salim R. Trend in major neonatal and maternal morbidities accompanying the rise in the cesarean delivery rate. *Sci Rep [Internet]*. 2015 [consultado 07 febrero 2023]; 5(1):12565. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep12565>
57. Wong H, Connelly R, Day A, Flavin MP. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants. *Acta Paediatr*. 2005; 94(5):624-625.
58. Paul DA, Leef KH, Locke RG, Stefano JL. Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 ml/kg. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(1):43-46.
59. Glatstein M, Oron T, Barak M, Mimouni FB, Dollberg S. Posttransfusion equilibration of hematocrit in hemodynamically stable neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (1):707-708.
60. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12
61. Santiago-Mardesiche KI, Silva-Tovar AE, Frontana-Vázquez G, et al. Anemias intrahospitalarias secundarias a toma de muestras sanguíneas. *Med Int Mex*. 2020; 36(5):615-620.