

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Trombopenia en prematuros: buscando el umbral ideal para transfundir

Aparicio Sánchez JL<sup>1</sup>, Rivas-Fernández MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas. España.*

<sup>2</sup>*Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.*

Correspondencia: José Luis Aparicio Sánchez, [japaricio1970mail.com](mailto:japaricio1970mail.com)

---

**Palabras clave en español:** trombocitopenia; transfusión de plaquetas; neonatos prematuros; umbral; ensayo clínico aleatorizado.

**Palabras clave en inglés:** thrombocytopenia; platelet-transfusion; premature neonates; threshold; randomized clinical trial.

**Fecha de recepción:** 22 de abril de 2019 • **Fecha de aceptación:** 29 de abril de 2019

**Fecha de publicación del artículo:** 8 de mayo de 2019

---

Evid Pediatr. 2019;15:18.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Sánchez JL, Rivas-Fernández MA. Trombopenia en prematuros: buscando el umbral ideal para transfundir. Evid Pediatr. 2019;15:18.

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

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:18>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

# Trombopenia en prematuros: buscando el umbral ideal para transfundir

Aparicio Sánchez JL<sup>1</sup>, Rivas-Fernández MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

Correspondencia: José Luis Aparicio Sánchez, japaricio1970mail.com

**Artículo original:** Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med.* 2019;380:242-51.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** en recién nacidos prematuros trombocitopénicos, no transfundir profilácticamente plaquetas hasta que sus recuentos plaquetarios alcancen niveles inferiores a 25 000/mm<sup>3</sup> disminuye su mortalidad y el riesgo de sangrados graves.

**Comentario de los revisores:** este inédito ensayo clínico aleatorizado, de excelente calidad metodológica, concluye que en la práctica clínica se debería reducir el umbral de las transfusiones profilácticas de plaquetas a prematuros menores de 34 semanas (actualmente fijado de manera empírica en 50 000/mm<sup>3</sup>) a cifras inferiores a 25 000/mm<sup>3</sup>.

**Palabras clave:** trombocitopenia; transfusión de plaquetas; neonatos prematuros; umbral; ensayo clínico aleatorizado.

## Thrombopenia in premature infants: looking for the ideal threshold to transfuse

### Abstract

**Authors' conclusions:** in thrombocytopenic preterm neonates, refraining from transfusing platelets prophylactically until their platelet counts reach levels below 25 000/mm<sup>3</sup>, decreases their risk of mortality or of serious bleeding.

**Reviewers' commentary:** his unprecedented RCT – of excellent methodological quality – concludes that in clinical practice the threshold of prophylactic transfusions of platelets for preterm infants under 34 weeks, (currently fixed empirically at 50 000/mm<sup>3</sup>), should be reduced to figures below 25 000/mm<sup>3</sup>.

**Key words:** thrombocytopenia; platelet-transfusion; premature neonates; threshold; randomized clinical trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si en recién nacidos prematuros (RNP) la transfusión profiláctica de plaquetas ante recuentos plaquetarios inferiores a 50 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (/mm<sup>3</sup>) reduce el riesgo de mortalidad y de sangrado grave, en comparación con llevarla a cabo con recuentos inferiores a 25 000/mm<sup>3</sup>.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA).

**Emplazamiento:** 43 unidades neonatales del Reino Unido, Holanda e Irlanda.

**Población de estudio:** fueron incluidos 660 recién nacidos (RN) de edad gestacional inferior a 34 semanas, con recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm<sup>3</sup> y ecografía cerebral (realizada 6 horas previas a la aleatorización) en la que no se apreciara hemorragia intraventricular (HIV) grave. Los criterios de exclusión fueron las malformaciones congénitas graves, sangrados graves en las 72 horas previas a la aleatorización (estos pacientes sí fueron elegibles tras 72 horas sin sangrado activo), hemorragia intracraneal fetal, trombocitopenia inmune, no administración de vitamina K o elevada probabilidad de *exitus* en las horas siguientes.

**Intervención:** se realizó una aleatorización de dos grupos a través de ordenador y con ocultamiento de la asignación, con una relación 1:1. Los médicos recolectores de la información fueron cegados para el recuento de plaquetas; no así los familiares ni el resto de los médicos. Los RNP incluidos recibieron una transfusión de plaquetas, a dosis de 15 ml por kg de peso corporal, cuando el recuento fue menor de 50 000/mm<sup>3</sup> (G50: 329 pacientes) o bien menor de 25 000/mm<sup>3</sup> (G25: 331 pacientes).

**Medición del resultado:** la medida de resultado principal fue la variable combinada “mortalidad o aparición de sangrado durante los 28 días posteriores a su aleatorización”. Los resultados secundarios fueron: supervivencia tras un sangrado grave, tiempo desde su aleatorización hasta el sangrado, sangrados tras una transfusión de concentrado de hematies, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía de la prematuridad (ROP), número de transfusiones de plaquetas recibidas, sepsis, enterocolitis necrotizante, y efectos adversos importantes. La clasificación de la hemorragia en leve, moderada, grave o muy grave se realizó a través de un algoritmo informático modificado de la Organización Mundial de la Salud. Un resultado secundario que no queda recogido en el presente trabajo es el neurodesarrollo de estos RNP a los 2 años de edad.

**Resultados principales:** los pacientes tenían entre 5 y 10 días de vida al inicio del estudio. Las medianas de peso al nacer y edad gestacional estuvieron bien equilibradas en ambos grupos y fueron 740 g (rango 360 a 2490) y 26,6 semanas (rango 22,7 a 33,9) respectivamente. El 26% de los neonatos del G50 y el 19% del G25 fallecieron o tuvieron un sangrado grave (*odds ratio* [OR]: 1,57; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,06 a 2,32; *p* = 0,02). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a reacciones adversas: 25% en el G50 frente a 22% en el G25 (OR: 1,14; IC 95: 0,78 a 1,67). El 90% de los pacientes del grupo G50 y el 53% de los niños del grupo G25 recibieron una o más transfusiones de plaquetas. Existió un aumento significativo del número de pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) en el G50 (OR: 1,54; IC 95: 1,03 a 2,30). Para el resto de las complicaciones de la prematuridad evaluadas (incluida la incidencia de ROP) no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos. En el análisis de sensibilidad los resultados se mantuvieron sin cambios sustanciales. El análisis de subgrupos no encontró relación entre el tratamiento y el retraso de crecimiento intrauterino, la edad gestacional o la edad cronológica en el momento de la aleatorización. Las pérdidas (1,5%) estuvieron justificadas, afectaron por igual a ambos grupos y se realizó análisis por intención de tratar.

**Conclusión:** los RNP tienen menor riesgo de mortalidad o de sangrados graves si no se les transfunde profilácticamente plaquetas hasta que sus recuentos plaquetarios alcanzan niveles inferiores a 25 000/mm<sup>3</sup>.

**Conflicto de intereses:** uno de los autores declara ser consultor de Sanquin Blood Transfusion y Sanquin Research.

Otro autor declara recibir ayudas de Cerus. No se refieren otros conflictos de interés.

**Fuente de financiación:** National Health Service Blood and Transplant Research and Development Committee. Sanquin Research, Amsterdam. Addenbrooke's Charitable Trust. The Neonatal Breath of Life Fund 9145. The National Institute for Health Research Clinical Research Network.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** en la práctica clínica, a los RNP trombocitopénicos se les suelen transfundir concentrados de plaquetas ante recuentos inferiores a 50 000, a pesar de que no está claro cuál es el umbral más efectivo y seguro para prevenir las hemorragias graves o incluso su muerte<sup>1</sup>. Se carece de estudios aleatorizados que permitan obtener conclusiones de calidad, lo que justifica que se lleve a cabo el presente trabajo.

**Validez o rigor científico:** la pregunta de investigación es clara y sus componentes están bien definidos. El estudio contaba con suficiente potencia estadística, al reclutar el tamaño muestral previsto, que se basó en asunciones comprobadas en un análisis interino. Se aleatorizó a los pacientes y se ocultó la secuencia adecuadamente. No hubo cegamiento para familiares ni médicos, pero sí para los responsables de la recogida de datos. Se realizó análisis por protocolo y por intención de tratar. Se realizó un análisis de sensibilidad para controlar las covariables, que resultó acorde con el resultado principal. Las pérdidas afectaron por igual a ambos grupos, un diagrama de flujo describe a qué fueron debidas y además se aportó información adicional.

**Importancia clínica:** diferir la transfusión de plaquetas a un umbral inferior aumenta la supervivencia libre de hemorragias graves, con importante tamaño del efecto, pues reducir a 25 000/mm<sup>3</sup> el umbral para transfundir podría prevenir la muerte o una hemorragia grave en 7 de cada 100 RNP con trombocitopenia. La frecuencia de efectos adversos fue similar para ambos grupos, aunque el resultado sobre el neurodesarrollo a los 2 años no queda recogido en este trabajo. Por otro lado, el tamaño muestral previsto no fue suficiente para detectar un efecto significativo en el desenlace más importante, la mortalidad. Esta, al ser analizada aisladamente, no obtiene resultados significativos para ninguno de los dos grupos, aunque sí una tendencia a favor del G25 (OR: 1,56; IC 95: 0,95 a 2,55), lo que concuerda con el resultado principal combinado (muerte o sangrado grave).

Ciertos estudios retrospectivos sugieren que las transfusiones de plaquetas pueden causar daño en los neonatos de forma independiente a su enfermedad de base<sup>2</sup>. Algunos trabajos<sup>3,4</sup> lo relacionan con los cambios hemodinámicos generados por el volumen de plaquetas transfundido, el gran lecho capilar de los RNP, la extrema fragilidad de su matriz germinal y otros trastornos proinflamatorios que ocurren en el flujo de sangre,

tanto cerebral como del resto de los órganos. Aunque la tasa de displasia broncopulmonar (DBP) parece superior en el G50 respecto al G25, no se llevaron a cabo ajustes de regresión para este dato, aunque existiría plausibilidad biológica pues las plaquetas están descritas como factores proangiogénicos<sup>5</sup>, capaces de agravar la angiogénesis aberrante característica de la DBP.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados que aporta este trabajo multicéntrico, de extraordinaria calidad metodológica, sugieren que se debería reducir el umbral de las transfusiones profilácticas de plaquetas en prematuros menores de 34 semanas a cifras inferiores a 25 000/mm<sup>3</sup>. Los pacientes proceden de 43 unidades de cuidados intensivos neonatales, lo cual aumentaría la aplicabilidad de sus resultados.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1045-52.
2. Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, Brandt ML, Cass DL, et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J Perinatol.* 2005;25:173-7.
3. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion.* 2014;54:104-8.
4. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;116:1-8.
5. Mestan KK, Gotteiner N, Porta N, Grobman W, Su EJ, Ernst LM. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2017;185:33-41.