



Enterocolitis necrotizante y transfusión de concentrado de hematíes

José Manuel Rodríguez-Miguélez
Gemma Sanjuan

Neonatología. ICGON. Hospital Clínic Barcelona

*II Jornada de Medicina Transfusional de la Societat Catalano-Balear
de Transfusió Sanguínia.* Barcelona 25 de mayo de 2011

Enterocolitis Necrotizante

Enfermedad grave:

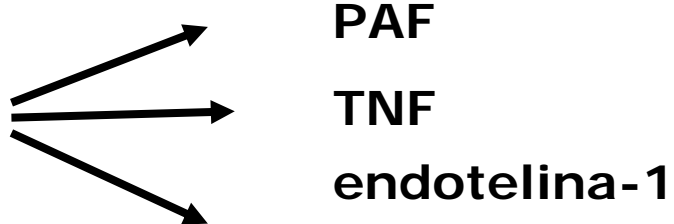
- **Isquemia → necrosis → perforación**
- **Mortalidad 10-40%**
- **Riesgo de secuelas**
- **Posible evolución fulminante**

Afecta prematuros (80%)

Más incidencia a menor edad gestacional
0,3‰ Rn vivos



Etiopatogenia ~~desconocida~~ multifactorial

- Hipoxia – isquemia mesentérica
 - Inmadurez intestinal
 - Mediadores inflamación
 - Alimentación enteral
 - Agentes infecciosos: clostridium, e. coli, estafilococo, rotavirus
 - Fármacos: teofilina, indometacina?, prostaglandina E1, cocaína
 - Hipotermia, cateterización umbilical
 - Cardiopatía congénita , persistencia ductus arterioso
- 
- ```
graph LR; A[Mediadores inflamación] --> B[PAF]; A --> C[TNF]; A --> D[endotelina-1];
```

**“Probablemente no hay una ECN sino varias”**

# HIPOXIA PERINATAL



Isquemia- Reperfusión

Radicales libres O<sub>2</sub>. Medidores de la inflamación



Inmadurez del Sistema Gastrointestinal



Rotura Barrera Mucosa



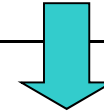
Translocación bacteriana



NECROSIS INTESTINAL

SEPSIS Y SHOCK

Alimentación Enteral



Colonización



PAF-TNF





---

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

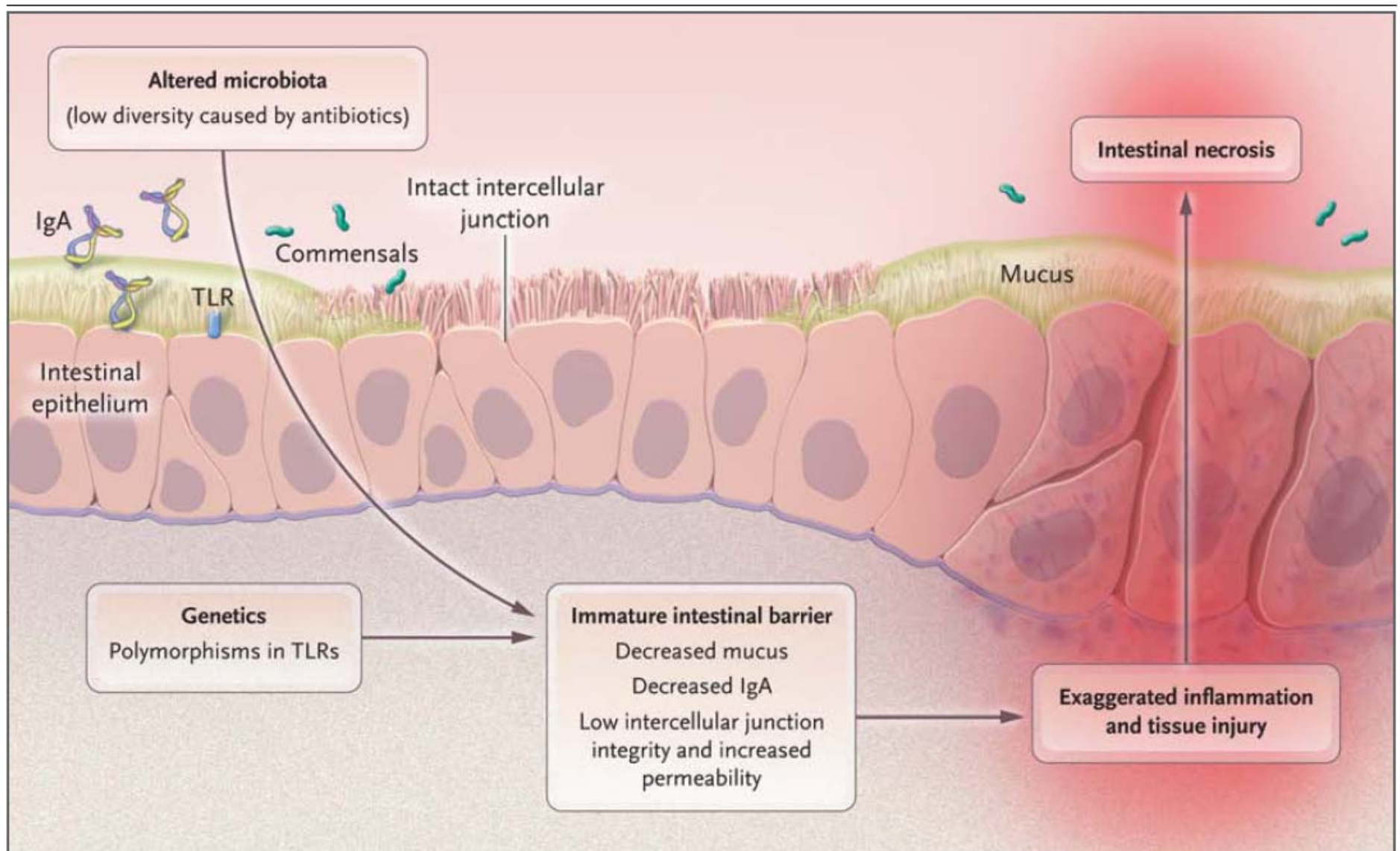
REVIEW ARTICLE

N Engl J Med 2011;364:255-64.

MEDICAL PROGRESS

# Necrotizing Enterocolitis

Josef Neu, M.D., and W. Allan Walker, M.D.

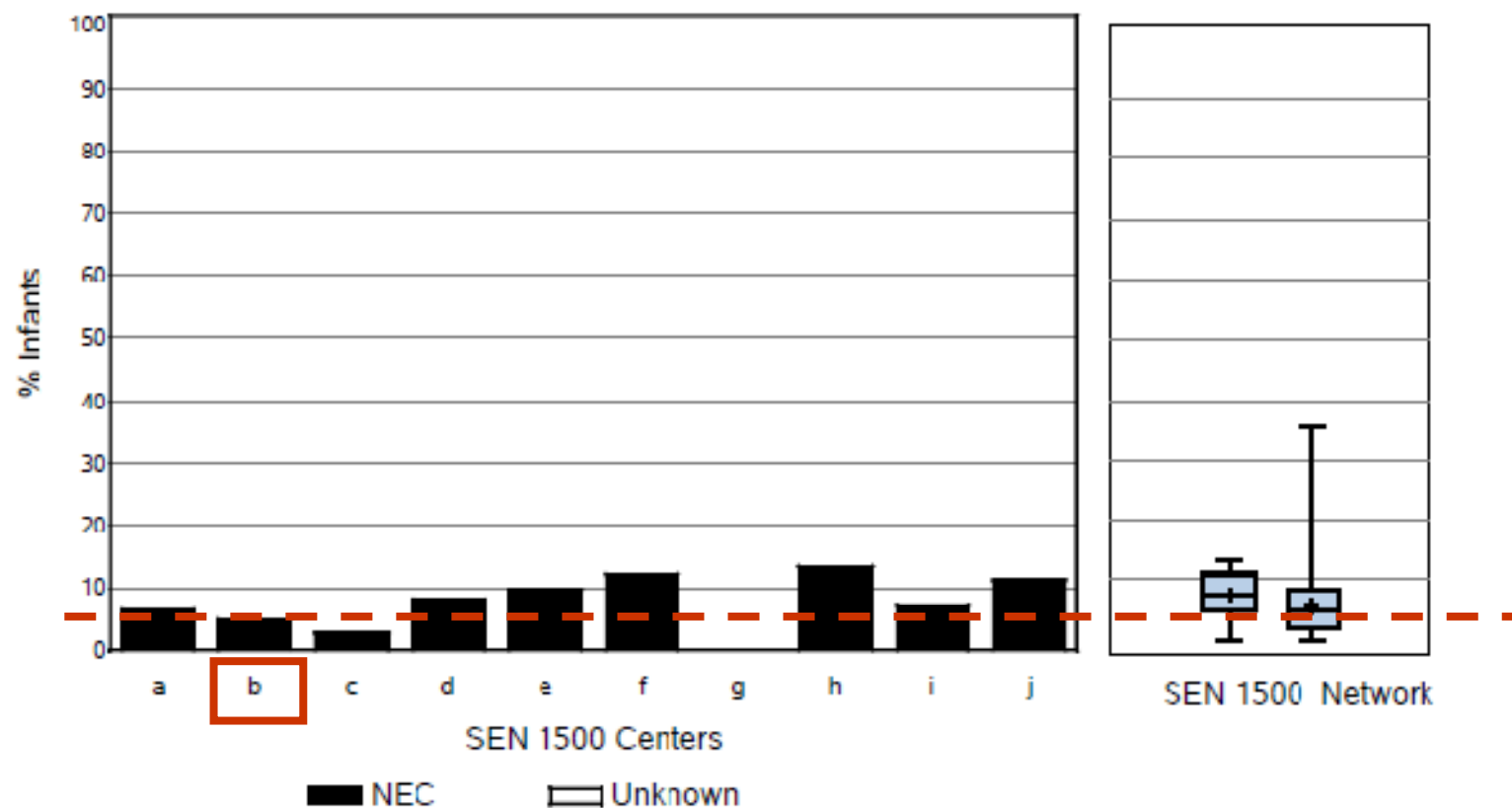


**Figure 2. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis.**

Factors conferring a predisposition to necrotizing enterocolitis include genetic factors and several immature characteristics of the fetal intestine, including altered microbiota, inadequate intestinal barrier function, and an excessive inflammatory response. These factors contribute to the severe necrosis of the small intestine that is characteristic of this disease. TLR denotes toll-like receptor.

Vermont Oxford Network 2009 SEN 1500 Group Report

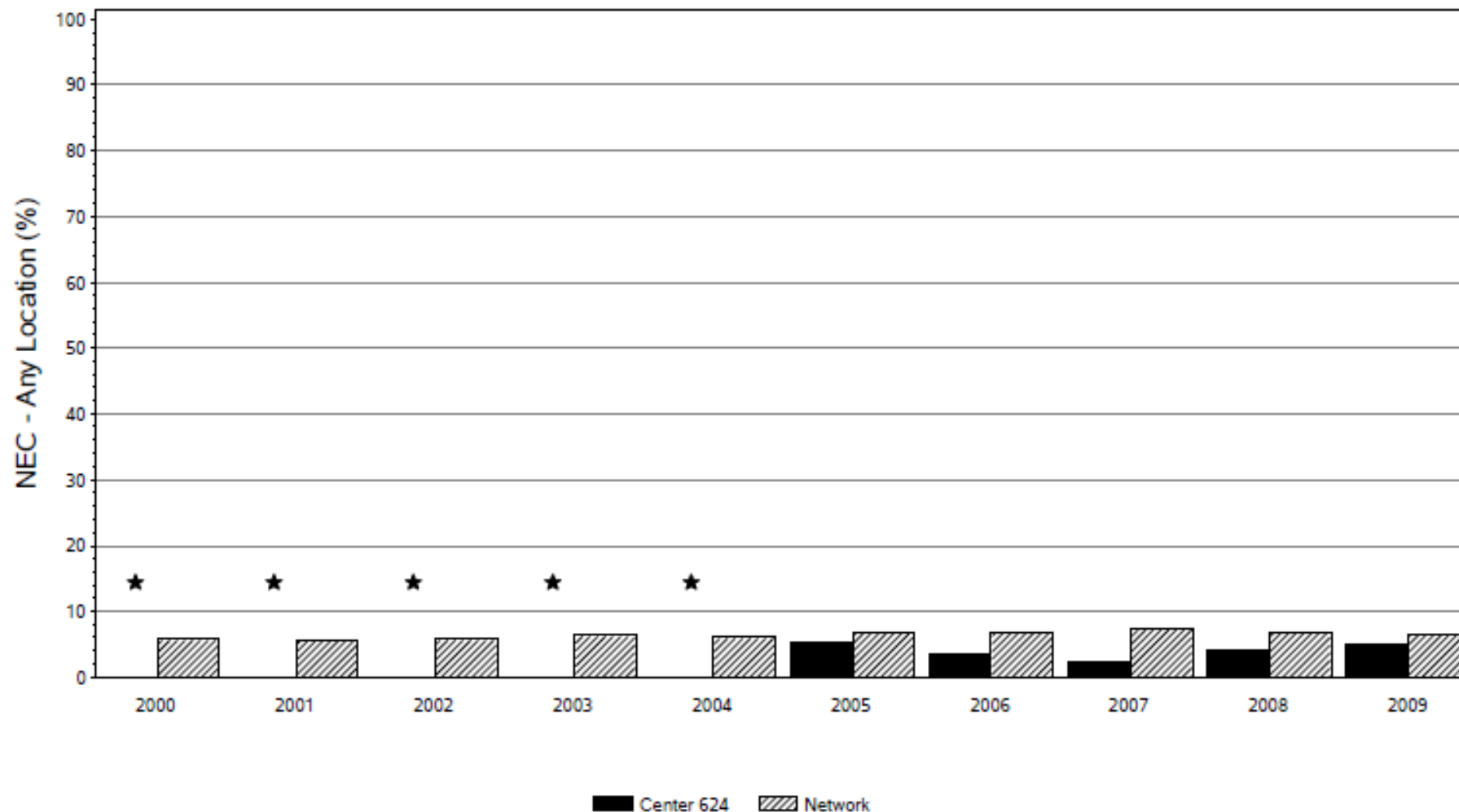
**NECROTIZING ENTEROCOLITIS**  
Infants 501 to 1500 Grams, Born in 2009



There are 10 centers in the SEN 1500 Group and 812 centers in the Network.

Figure 3.27

Vermont Oxford Network 2009 VLBW QMR for Center 624  
NECROTIZING ENTEROCOLITIS - ANY LOCATION  
Infants 501-1500 Grams, Born 2000 to 2009



\* No data were received for the year(s) indicated.





# Caso clínico: M.H.F

---

- Primera gestación (FIV). Embarazo gemelar bicorial-biamniótico.
- Cesárea electiva a las 30 semanas de gestación (por parto inminente) tras presentación podálica.
- Gemelo 1. Peso 1080 g. Apgar 2/8. Reanimación con mascarilla + PEEP.



# Evolución

---

- Ingresó en UCI con CPAPn durante 2 días.
- Presentó ictericia que requirió fototerapia
- Ecografías cerebrales normales
- Ecocardiografía: CIV de septo paramembranoso de 5 mm que precisó tratamiento con diuréticos y captopril por insuficiencia cardíaca



# Evolución

---

- A los 34 días de vida (1680 g de peso) presentó anemia con Hto. 27% y Hb 8,8 g/dL
- Dada la sintomatología de insuficiencia cardíaca se indicó trasfusión de concentrado de hematíes

15 mL/kg durante tres horas

Dieta absoluta durante la transfusión

Furosemida "extra" 1 mg/kg a mitad de transfusión

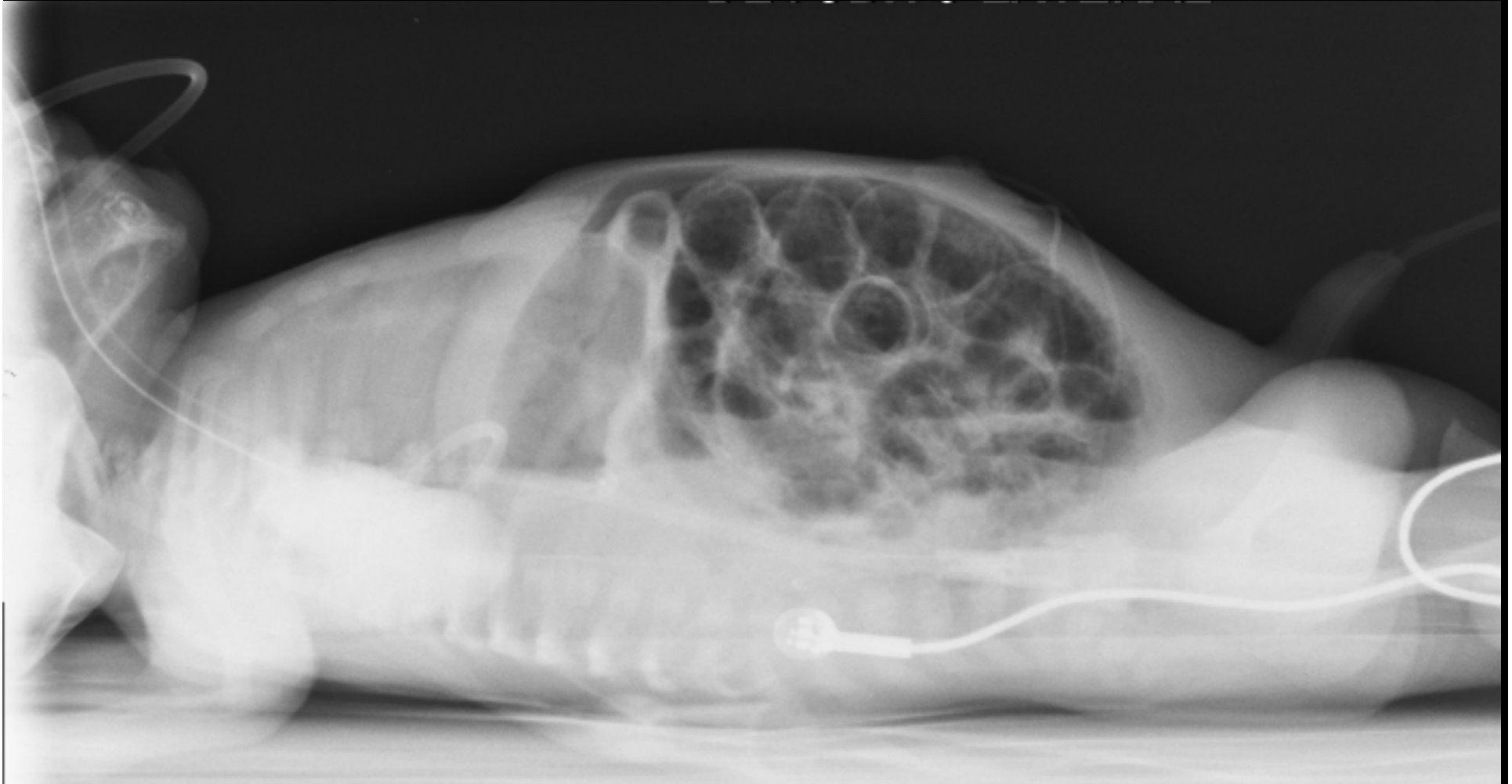


# Evolución

---

- Tras **cuatro horas** de finalizar la transfusión presentó rápido empeoramiento clínico, apneas y deposición sanguinolenta abundante
- Mal estado general, palidez, distensión abdominal, con dolor y eritema en hemiabdomen derecho



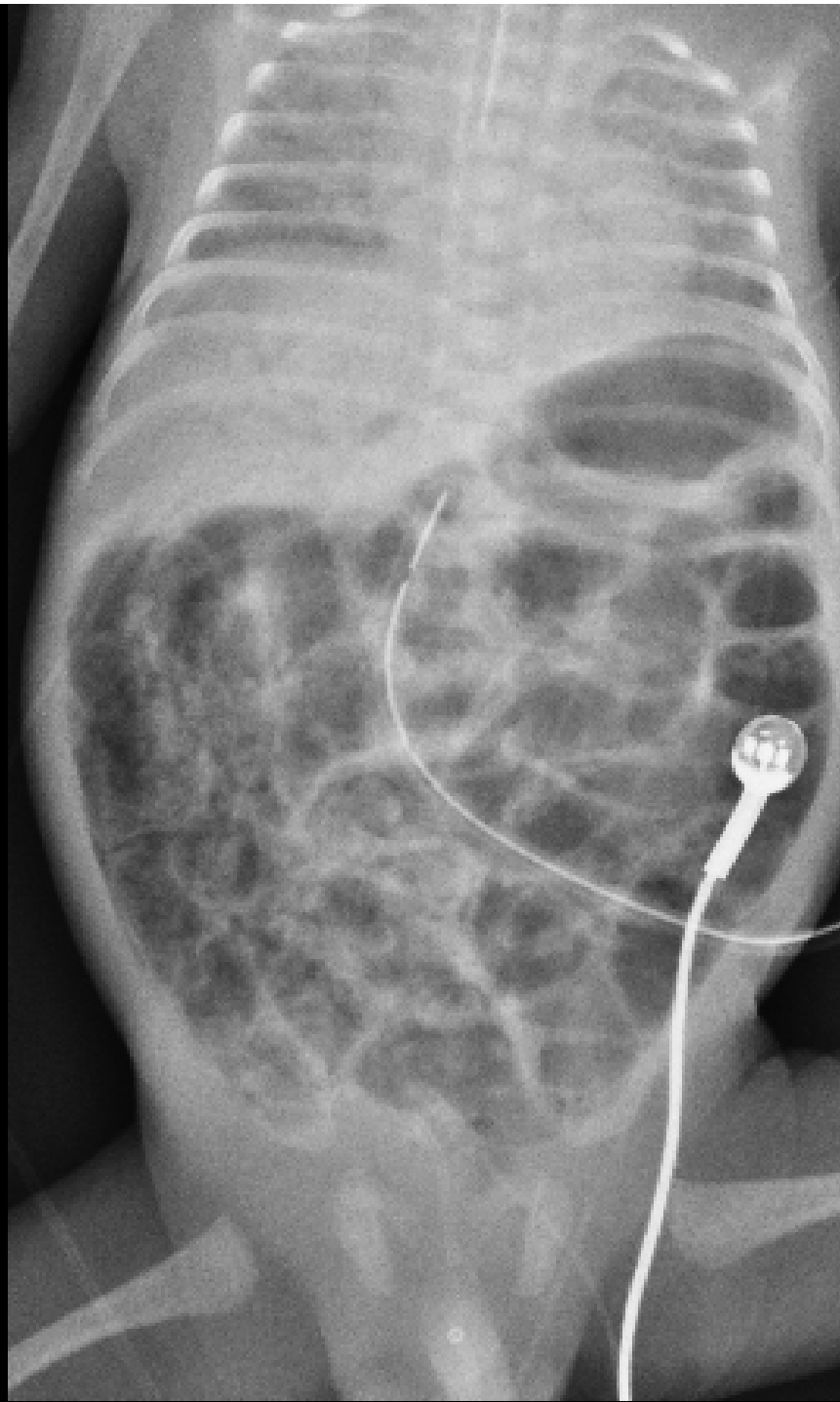




# Evolución

---

- Sospecha de ECN muy grave: se procede a analgesia, sedación, IOT, se cursa hemocultivo y se inicia tratamiento con Vancomicina, Amikacina y Metronidazol
- Se decide traslado a HSJD para intervención quirúrgica urgente
- Previo al traslado precisa colocación de drenaje peritoneal por imposibilidad de ventilación.
- Cirugía: necrosis intestinal masiva no tributaria de tratamiento quirúrgico
- LET: exitus a los 35 días de vida







# Evolución


---

- Sospecha de ECN muy grave: se procede a analgesia, sedación, IOT, se cursa hemocultivo y se inicia tratamiento con Vancomicina, Amikacina y Metronidazol
- Se decide traslado a HSJD para intervención quirúrgica urgente
- Previo al traslado precisa colocación de drenaje peritoneal por imposibilidad de ventilación.
- Cirugía: necrosis intestinal masiva no tributaria de tratamiento quirúrgico
- LET: exitus a los 35 días de vida



---

¿Existe una asociación entre  
ECN y las transfusiones de  
hematíes?



**AN OUTBREAK OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS  
ASSOCIATION WITH TRANSFUSIONS OF PACKED RED BLOOD CELLS**

GENE A. McGRADY,<sup>1</sup> PHILIP J. RETTIG,<sup>2</sup> GREGORY R. ISTRE,<sup>3</sup>  
JANINE M. JASON,<sup>1</sup> ROBERT C. HOLMAN,<sup>1</sup> AND BRUCE L. EVATT<sup>1</sup>

*Am J Epidemiol* 1987;126:1165-72.

- Se detectó un gran aumento de casos de ECN entre abril y junio de 1985
- Al estudiar las posibles causas se encontró una **relación muy evidente entre la transfusión de hematíes y la aparición de ECN**, sobre todo en los prematuros de menor peso.
- No se encontró ninguna causa explicable de esta "epidemia" que **cedió sin ningún cambio en la política de transfusiones.**


# Association of Necrotizing Enterocolitis with Elective Packed Red Blood Cell Transfusions in Stable, Growing, Premature Neonates

---

Pradeep Mally, M.D.,<sup>1,2</sup> Sergio G. Golombek, M.D., M.P.H., F.A.A.P.,<sup>2</sup>  
Ravi Mishra, M.D., F.A.A.P.,<sup>2</sup> Sarvesh Nigam, M.D., F.A.A.P.,<sup>2</sup>  
Kala Mohandas, M.D.,<sup>3</sup> Helene Depalhma, Ph.D.,<sup>3</sup>  
and Edmund F. LaGamma, M.D., F.A.A.P.<sup>2</sup>


Am J Perinatol 2006;23:451-458

- Evalúan la relación de ECN y las transfusiones de concentrado de hematíes (TCH) en prematuros estables
- Año 1999 y 2000 (17 meses): 908 RN y 751 TCH.
- 17 casos de ECN, 6 de ellos (**35%**) presentaron el antecedente de TCE en las **48 horas previas** al inicio de los síntomas

- 
- 
- ECN asociada a TCH: inicio a los **32±7 días** (vs 12±7 días en los no transfundidos)
  - Estaban “**más estables**” que los no asociados a transfusión
  - No diferencias entre tipo de almacenamiento, volumen o conservantes usados en los CH

#### CONCLUYEN QUE:

- Existe una **relación clara entre ECN tardía y transfusión** en prematuros estables transfundidos de forma electiva por anemia de prematuridad



# IS TRANSFUSION ASSOCIATED NECROTIZING ENTEROCOLITIS AN AUTHENTIC PATHOGENIC ENTITY? Robert D. Christensen et al

*Transfusion* 2009; 50: 1106-1112

Estudio retrospectivo caso-control en 3 partes

- Casos de ECN en las 48 horas post-transfusión de hematíes/controles ECN sin antecedente de transfusión
- Comparan casos de ECN con controles no ECN y estudian la asociación con transfusiones previas
- Evalúan la sangre utilizada y las prácticas de alimentación en niños transfundidos (ECN vs no ECN)



# Resultados

---

Durante un periodo de 7 años recogen 112 pacientes que desarrollaron ECN quirúrgica

- 40 ECN en las 48 horas post-transfusión (1/3)
- 72 sin antecedente de transfusión

**El antecedente de transfusión fue mayor en los que desarrollaron ECN**

**Características demográficas distintas entre “ECN transfundidos” y “ECN sin transfusión”:**

- edades gestacionales menores (27 sg vs 30 sg)
- menor peso al nacimiento (981 g vs 1371 g)
- edad post-natal mayor (23 d vs 16 d)
- mayor mortalidad (40 vs 28% aunque no significativo)



# Resultados

---

Compararon 38 pacientes que adquirieron ECN tras transfusión con otros 38 controles:

- **la edad de la sangre transfundida, el n° de transfusiones y los conservantes usados no tuvieron relación** con el desarrollo de ECN
- Los **volúmenes de alimentación** y la **no alimentación con LM** se asociaron con el desarrollo de ECN tras transfusión





---

J Perinatol. 2011 Mar; 31(3):183-7.

## **Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants.**

[El-Dib M](#), [Narang S](#), [Lee E](#), [Massaro AN](#), [Aly H](#).

- Analizan la incidencia de ECN después de TCE en dos periodos de 18 meses, antes y después de un **cambio de la política de alimentación** durante la transfusión:
- Dejando a dieta absoluta durante la transfusión  
↓ **incidencia de ECN de 5,3 a 1,3%** ( $P=0,047$ )

## Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion

Jonathan Blau, MD, Johanna M. Calo, MD, Donna Dozor, RN, MS, Millicent Sutton, MD, Gad Alpan, MD  
and Edmund F. La Gamma, MD, FAAP

The Journal of pediatrics 2011;158:403-409

- Un 25% de las ECN estudiadas se asocian con TCE en las 48 h previas
- Proponen el acrónimo **TRAGI (Transfusion-Related Acute Gut Injury)** por similitud con el TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) y plantean la hipótesis de un mecanismo inmune en el daño intestinal
- Han creado un registro/base de datos en internet

TRAGI Registry - Windows Internet Explorer

http://www.tragiregistry.com/index/TRAGI\_Registry.html

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Vinculos Hotmail gratuito Index - Intranet - Hospital Clinic I Provincial de Barcelona Personalizar vinculos Windows Windows Media

Journal of Pediatrics - Search... TRAGI Registry

# TRAGI Registry

The purpose of this online registry is to collect information from a diverse group of institutions with different clinical practices to identify cases of Transfusion Related Acute Gut Injury (TRAGI). TRAGI is defined as Necrotizing Enterocolitis (NEC), which must include clinical symptomology as well as presence of pneumatosis on abdominal radiograph, that occurs within 48 hours of a PRBC transfusion. TRAGI is defined in the recent article "[Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion.](#)"

Entry of all cases of NEC are welcome and appreciated. We suggest entering data at time of discharge to capture neonates' entire clinical course.

For any questions please contact: Jonathan Blau, MD email: [jblau4@yahoo.com](mailto:jblau4@yahoo.com), telephone: 914-493-8558, or Edmund La Gamma, MD, email: [edmund\\_lagamma@nyc.edu](mailto:edmund_lagamma@nyc.edu), telephone 914-493-8558, Division of Newborn Medicine, Maria Fareri Children's Hospital, New York Medical College, Valhalla, NY 10595

TRAGI

\*Obligatorio

### PATIENT INFO

Birth weight (grams) \*

Gender \*

Male

Female

Completed Gestational age (weeks) \*

5 minute Apgar score \*

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Inicio

ECN y transfusión

Microsoft PowerPoint ...

TRAGI Registry - Win...

MetaLib9 - Buscar re...

PIIS00223476110028...

PIIS00223476110034...

Internet


100%

8:09

## Association between Red Blood Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis

Robert D. Christensen, MD  
Women and Newborns Program  
Intermountain Healthcare  
Ogden, Utah

**The Journal of pediatrics 2011;158:349-350**



---

*Con las reservas de que los estudios que hay son retrospectivos y una asociación estadísticamente significativa pueden no probar una causa-efecto:*


- Parece cierta la asociación entre TCE tardía (a las semanas de vida) y el desarrollo de ECN.
- La transfusión probablemente no es la causa de la ECN pero la “cuestión crítica” es **de qué manera la TCE inmediatamente antes de la ECN es parte de la patogénesis.**
- La indicación de TCE podría ser ya por sí misma un marcador inminente de ECN



## *Tres explicaciones plausibles plantea Christensen*

---

- 1. Hipótesis de la “Transfusion-Related Acute gut Injury” ¿mecanismos inmunológicos?.
- 2. La indicación de TCE se hace en un contexto de anemia y ésta afecta el flujo intestinal cuya alteración constituye una causa conocida de riesgo de ECN.
- 3. Concentrado de hematíes de banco: reducción de la deformabilidad del hematíe, aumento de la adhesión y agregación, efecto protrombótico, deficiencia de óxido nítrico (*reducción temporal de la perfusión en la microvasculatura intestinal*)



# ¿Qué podemos hacer ya los Neonatólogos?

- **Demorar el pinzamiento del cordón umbilical** entre 30 y 60 segundos en el gran prematuro.
- Fomentar la **lactancia materna desde el primer día**
- Uso de **EPO**
- **Buena política de transfusiones**
- **Dieta absoluta** antes, durante y quizás unas horas después (?) de la TCE
- **No diuréticos sistemáticos** tras TCE “tardías”



¿Qué podéis hacer ya los  
Hematólogos?



¿Sugerencias?





Muchas gracias