

JAMA | **Original Investigation**

Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants The ETTNO Randomized Clinical Trial

Axel R. Franz, MD; Corinna Engel, PhD; Dirk Bassler, MD; Mario Rüdiger, MD; Ulrich H. Thome, MD; Rolf F. Maier, MD; Ingeborg Krägeloh-Mann, MD; Martina Kron, PhD; Jochen Essers, MD; Christoph Bühner, MD; Georg Rellensmann, MD; Rainer Rossi, MD; Hans-Jörg Bittrich, MD; Claudia Roll, MD; Thomas Höhn, MD; Harald Ehrhardt, MD; Stefan Avenarius, MD; Hans Thorsten Körner, MD; Anja Stein, MD; Horst Buxmann, MD; Matthias Vochem, MD; Christian F. Poets, MD; for the ETTNO Investigators

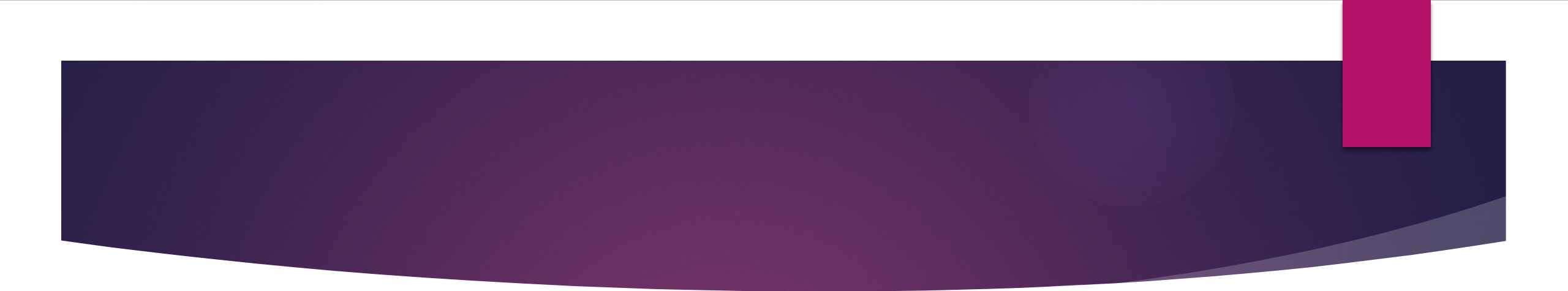


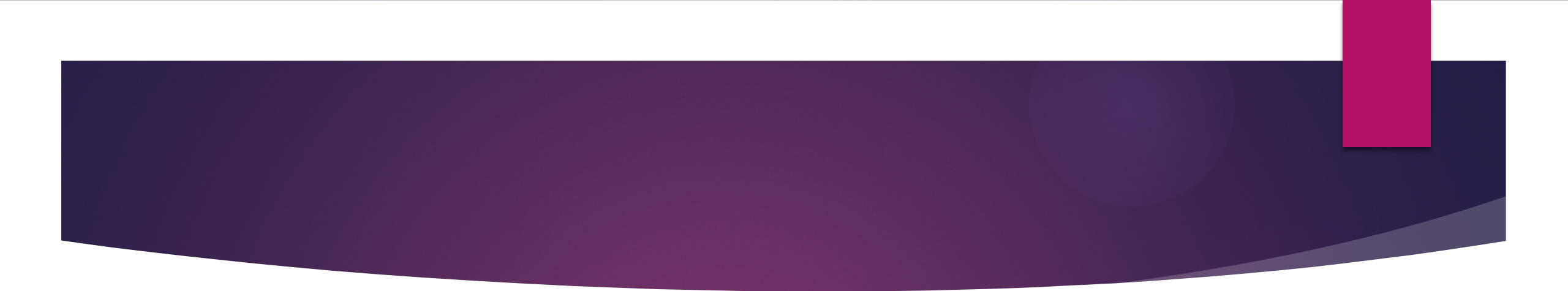
JAMA Network[™]

DANIELA QUIROZ M.
NEONATOLOGÍA /SEPTIEMBRE 2020
DR: GERARDO FLORES

INTRODUCCIÓN

- ▶ 1990 y 2016
- ▶ **Mayor aumento** las causas de discapacidad en prematuros incluidos pacientes con lesión cerebral medido como años vividos con discapacidad .
- ▶ Los RN EBPN menos 1000g **Anemia del prematuro**
- ▶ Fisiológicas no fisiológicas
- ▶ Iatrogénicos

- 
- ▶ **Anemia** Disminución del suministro de oxígeno deficiente al cerebro y una lesión cerebral relacionada con la prematuridad
 - ▶ Apnea e hipoxemia intermitente
 - ▶ Insuficiencia circulatoria durante un período de rápido crecimiento y desarrollo cerebral.



50% y el 80% de los lactantes de ELBW estudiados en 2006-2007 recibieron 1 o más transfusiones de glóbulos rojos durante su hospitalización.

Las transfusiones de GR se han asociado con:

- ▶ Hemorragia intraventricular
- ▶ Enterocolitis necrotizante
- ▶ DBP
- ▶ Retinopatía del prematuro, y muerte.

- ▶ Restringir los eritrocitos a niveles de hemoglobina inferiores a 7 g / dl redujo las tasas de complicaciones relacionadas con la transfusión, pareció ser seguro en estudios a corto plazo en cuidados intensivos pediátricos, y se asoció con una mejor supervivencia en adultos más jóvenes y aquellos con menor gravedad de enfermedad

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2007

VOL. 356 NO. 16

**Transfusion Strategies for Patients
in Pediatric Intensive Care Units**

Jacques Lacroix, M.D., Paul C. Hébert, M.D., James S. Hutchison, M.D., Heather A. Hume, M.D., Marisa Tucci, M.D., Thierry Ducruet, M.Sc., France Gauvin, M.D., Jean-Paul Collet, M.D., Ph.D., Baruch J. Toledano, M.D., Pierre Robillard, M.D., Ari Joffe, M.D., Dominique Biarent, M.D., Kathleen Meert, M.D., and Mark J. Peters, M.D., for the TRIPICU Investigators,* the Canadian Critical Care Trials Group, and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network

ABSTRACT

▶ **Sin embargo**

- ▶ Los análisis post hoc del ensayo aleatorizado más grande sobre umbrales de transfusión en lactantes de ELBW hasta la fecha, el estudio canadiense Premature in Need of Transfusion (PINT), sugirieron que el deterioro cognitivo puede ser más común con umbrales de transfusión restrictivos.

PEDIATRICS®

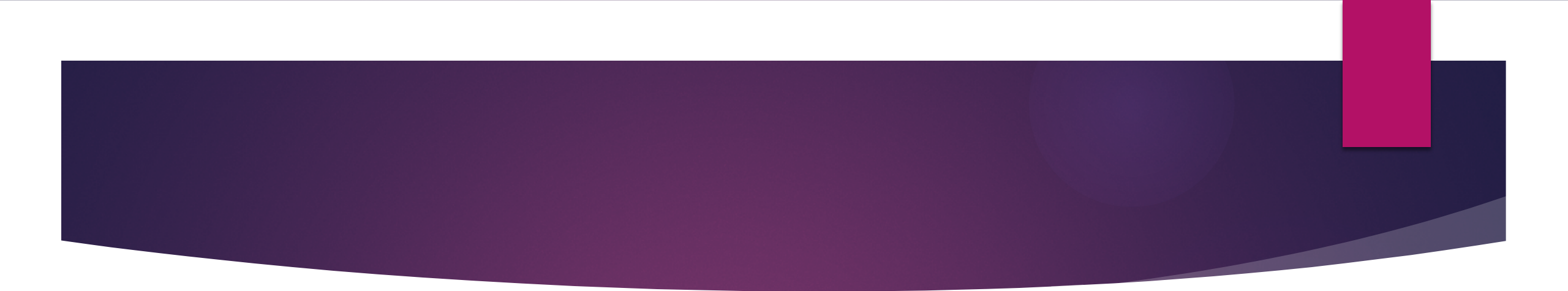
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Artículo

Resultado del desarrollo neurológico de lactantes de peso extremadamente bajo al nacer asignados aleatoriamente a umbrales de hemoglobina restrictivos o liberales para la transfusión de sangre

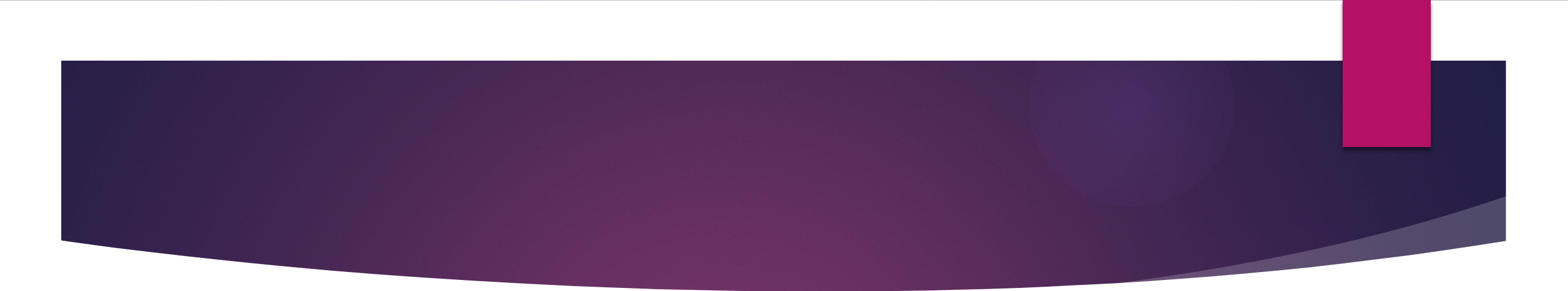
Robin K. Whyte , Haresh Kirpalani , Elizabeth V. Asztalos , Chad Andersen , Morris Blajchman , Nancy Heddle , Meena LaCorte , Charlene MT Robertson , Maxine C. Clarke , Michael J. Vincer , Lex W. Doyle , Robin S. Roberts y ; para el Grupo de Estudio PINTOS

Pediatrics, enero de 2009, 123 (1) 207-213; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0338>

- 
- ▶ En consecuencia
 - ▶ (ETTNO) se llevó a cabo en lactantes de ELBW para investigar los efectos de las estrategias de RBCT **liberales** frente a **restrictivas** sobre la supervivencia y el resultado neurocognitivo a los 24 meses de edad corregida.

Métodos

- ▶ **Diseño y supervisión de ensayos**
- ▶ Este ensayo multicéntrico
- ▶ Cegado por el evaluador de resultados
- ▶ 36 centros Europa
- ▶ Después de proporcionar información oral y escrita, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres antes de la inscripción.

- 
- ▶ Un comité independiente de seguimiento de datos y seguridad supervisó el ensayo después de que 100, 300, 500 y 700 pacientes aleatorizados fueran dados de alta de los hospitales.

Pacientes

- ▶ El único criterio de inclusión fue un peso al nacer de 400 g 999 g.

Los criterios de exclusión



EG al nacer mayor de 29 semanas, 6 días

- ▶ Anomalías importantes (p. ej., anomalías cromosómicas, defectos cardíacos cianóticos, síndromes que afectan el resultado a largo plazo)
- ▶ Malformaciones que requieren corrección quirúrgica durante el período neonatal
- ▶ Participación en estudios que impidan la participación en este ensayo;
- ▶ falta de viabilidad; o cuidado de confort.
- ▶ **Para embarazos múltiples, solo se inscribió al recién nacido elegible que dio a luz primero.**

Figure 1. Flow of Participants in the Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants (ETTNO) Trial

2891 Patients assessed for eligibility

1878 Excluded

- 158 Birth weight not 400-999 g
- 698 Met exclusion criteria^a
 - 237 Not the first infant born in a multiple birth
 - 170 Died before inclusion/not viable/comfort care
 - 138 Enrolled in another study
 - 125 Gestational age at birth >29 wk 6 d
 - 96 Congenital malformations
- 274 Parents not approached^b
 - 118 Insufficient staff/missed^c
 - 97 Parents unavailable/distressed or language barrier
 - 42 Born outside study hospital and admitted at >72 h
 - 7 Gestational age at birth <23 wk 0 d^d
 - 4 Expected to be transferred to another facility
 - 8 Other
- 739 Parents approached but declined to participate
 - 2 Consent received too late for enrollment
 - 1 Consent lost; unable to renew^e
 - 6 Reason for noninclusion insufficiently documented

Aleatorización y Enmascaramiento

- ▶ 72 horas post al nacimiento,
- ▶ Asignados al Azar a 1 de los 2 grupos de tratamiento paralelo.
- ▶ (400-749 g)
- ▶ (750-999 g).
- ▶ La secuencia aleatoria fue generada por computadora utilizo el software RandList versión 2.1 (DatInf)
- ▶ **Sobres opacos, cerrados y numerados secuencialmente.**
- ▶ Los cuidadores no estaban cegados al tratamiento, pero los evaluadores de resultados (neurólogos pediátricos, psicólogos, oftalmólogos, etc.) no conocían el grupo de tratamiento

Procedimiento de Juicio

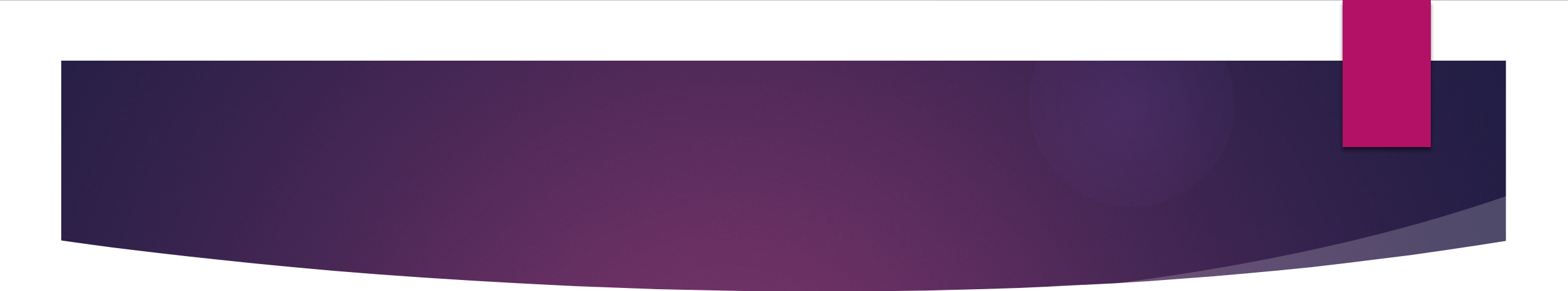
Table 1. Red Blood Cell Transfusion Hematocrit Trigger Thresholds

Postnatal age	Red blood cell transfusion threshold, % ^a			
	Liberal		Restrictive	
	Critical health state	Noncritical health state	Critical health state	Noncritical health state
From randomization to 7 d after birth ^b	<41	<35	<34	<28
8-21 d	<37	<31	<30	<24
>21 d	<34	<28	<27	<21

^a In both treatment groups, the red blood cell transfusion trigger thresholds were applied from randomization to discharge home (or transfer). Trigger thresholds also depended on current state of health; critical was defined as an infant having at least 1 of the following criteria: invasive mechanical ventilation, continuous positive airway pressure with fraction of inspired oxygen >0.25 for >12 hours per 24 hours, treatment for patent ductus arteriosus, acute sepsis or necrotizing enterocolitis with circulatory failure requiring inotropic/vasopressor support, >6 nurse-documented apneas requiring intervention per 24 hours, or >4 intermittent hypoxemic episodes with pulse oximetry oxygen saturation <60%. Exceptions from these guidelines were permitted (but not obligatory) in case of major surgery, major hemorrhage (estimated blood loss >10% of an infant's blood volume),

unexplained lactic acidosis (arterial lactate >4 mmol/L), and unforeseen emergencies. Trigger thresholds in 34 centers were strictly based on venous or arterial hematocrit values only (obtained predominantly from complete blood cell counts and rarely from centrifuged hematocrit capillaries). Four centers (36 patients) used hemoglobin trigger thresholds, with hemoglobin concentrations also determined by co-oximetry/photometry from capillary blood samples; see eTable 1 in the Supplement for the corresponding hemoglobin trigger thresholds applied in these centers.

^b From randomization to 7 days after birth does not include the full 7 days depending on the time point of randomization.

- 
- ▶ Si se cumplía una indicación, se administraba una dosis de 20 ml / kg de concentrado de eritrocitos en ambos grupos de tratamiento.
 - ▶ Se prohibió la administración de eritropoyetina. Se recomendó la estandarización del pinzamiento tardío del cordón / ordeño del cordón umbilical, los umbrales de RBCT previos a la aleatorización y la suplementación con hierro, proteína, vitamina B y ácido fólico .