



INJURIA INTESTINAL ASOCIADA A TRANSFUSIÓN (TRAGI)

DRA. LORENA ÁLVAREZ ROA

RESIDENTE DE PEDIATRÍA USS

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

- Inmadurez en digestión, absorción y motilidad.
- Inmadurez inmune
- Inmadurez de barrera epitelial intestinal.

Inmadurez

- Disbiosis
- Alteración en señales de traducción
- Radicales libres de O₂

Microbioma

Inflamación

ECN

Circulación

Alimentación

- Cardiopatías con hipodébito
- DAP

- Alimentación con fórmula
- Alimentación agresiva

FACTORES DE RIESGO PARA RN DE TÉRMINO

- Hirschprung
- Exanguinotransfusión
- Cateterismo umbilical
- CC cianótica
- Trombofilias
- RNT PEG
- Policitemia
- Asfixia perinatal
- Consumo de cocaína

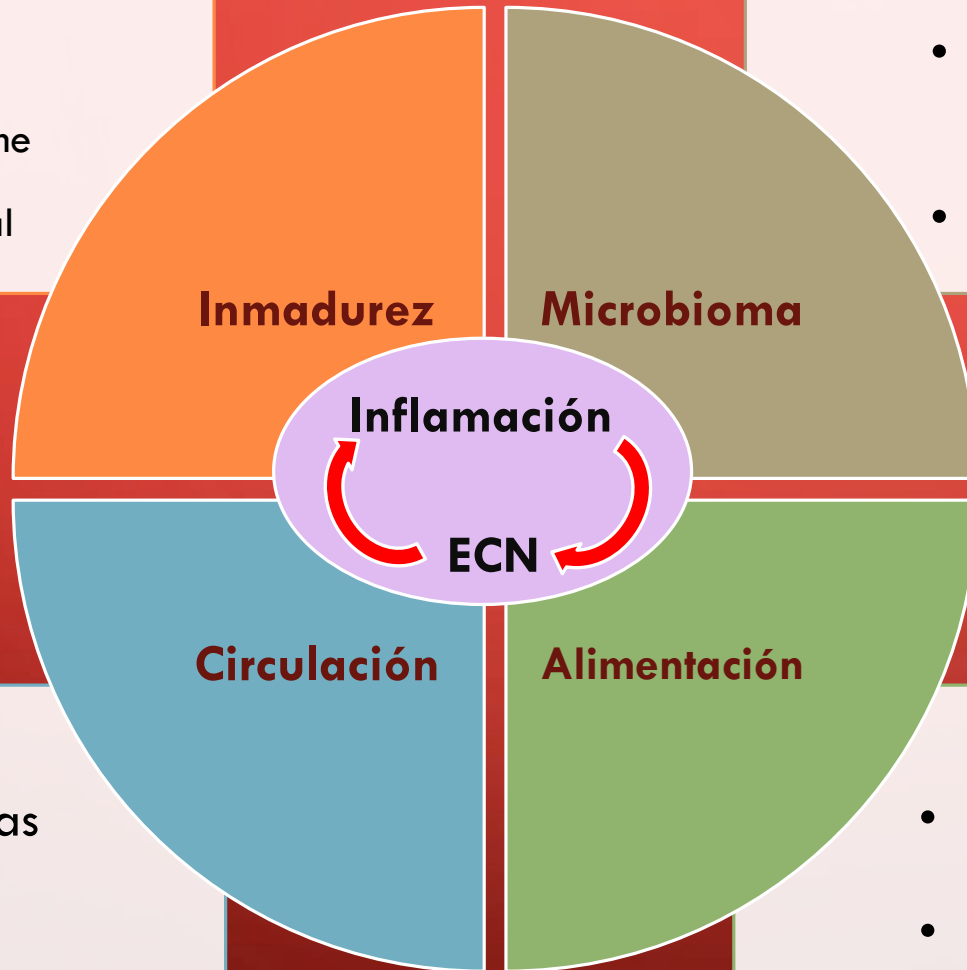
FACTORES DE RIESGO PARA RN DE PRETÉRMINO

- Sepsis
- Ventilación Asistida
- Apneas
- Incremento en alimentación >20cc/kg/día.

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

- Inmadurez en digestión, absorción y motilidad.
- Inmadurez inmune
- Inmadurez de barrera epitelial intestinal.

- Disbiosis
- Alteración en señales de traducción
- Radicales libres de O₂



- Cardiopatías con hipodébito
- DAP

- Alimentación con fórmula
- Alimentación agresiva

Óxido Nítrico

CASCADA INFLAMATORIA ACENTÚA EL DAÑO

IL-6, IL-8, IL-10
PAF, TNF
F.C.epidérmico
Tromboxanos

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

- Inmadurez en digestión, absorción y motilidad.
- Inmadurez inmune
- Inmadurez de barrera epitelial intestinal.

Inmadurez

Micr

Inm

Circulación

**ISQUEMIA
INTESTINAL**

- Disbiosis
- Alteración en señales de respuesta

Oxido Nítrico

CASCADA
INFLAMATORIA
ACENTÚA EL
DAÑO

IL-6, IL-8, IL-10
E. TNF
F.C.epidérmico
Tromboxanos

- Cardiopatías con hipodébito
- DAP

- Alimentación con fórmula
- Alimentación agresiva

TRAGI

- Definición: **“Asociación temporal (<48hrs) entre la transfusión de concentrado de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante, en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.”**
- Carece de los factores de riesgo clásicos para NEC.
- Representa un 30% de todos los casos de NEC *
- Existe evidencia limitada que justifique una relación causal entre Tx GR y TRAGI.

Baja edad gestacional (<28sem)

Bajo peso al nacer (<1000grs)

Anemia extrema (Hto \leq 25%)

Transfusión con [GR] almacenados por más de 10 días.

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

Objective This is a repeat cohort study in which we sought to determine whether an association of necrotizing enterocolitis (NEC) <48 hours of a packed red blood cells (PRBC) transfusion was a prior sampling artifact.

Study design All very low birth weight neonates with NEC Stage \geq IIB admitted over an 18-month period were categorized for NEC: (1) <48 hours after a PRBC transfusion; (2) unrelated to the timing of PRBCs; and (3) never transfused.

Results Eight hundred eighty-three admissions over 18 months were reviewed; 256 were very low birth weight that resulted in 36 NEC cases and 25% were associated with PRBC ($n = 9$). PRBC-associated cases had lower birth weight, hematocrit, and rapid onset of signs (<5 hours). The timing of association of PRBC transfusion and NEC differed from random, showing a distribution that was not uniform over time ($\chi^2 = 170.7$, $df = 40$; $P < .000001$) consistent with the possibility of a causative relationship in certain cases of NEC. Current weight at onset of NEC did not differ; however, the more immature the neonate the later the onset of NEC creating a curious centering of occurrence at a median of 31 weeks postconceptual age.

Conclusions We conclude that PRBC-related NEC exists. Transfusion-related acute gut injury is an acronym we propose to characterize a severe neonatal gastrointestinal reaction proximal to a transfusion of PRBCs for anemia. The convergence at 31 weeks postconceptual age approximates the age of presentation of other O₂ delivery and neovascularization syndromes, suggesting a link to a generalized systemic maturational mechanism. (*J Pediatr* 2011;158:403-9).

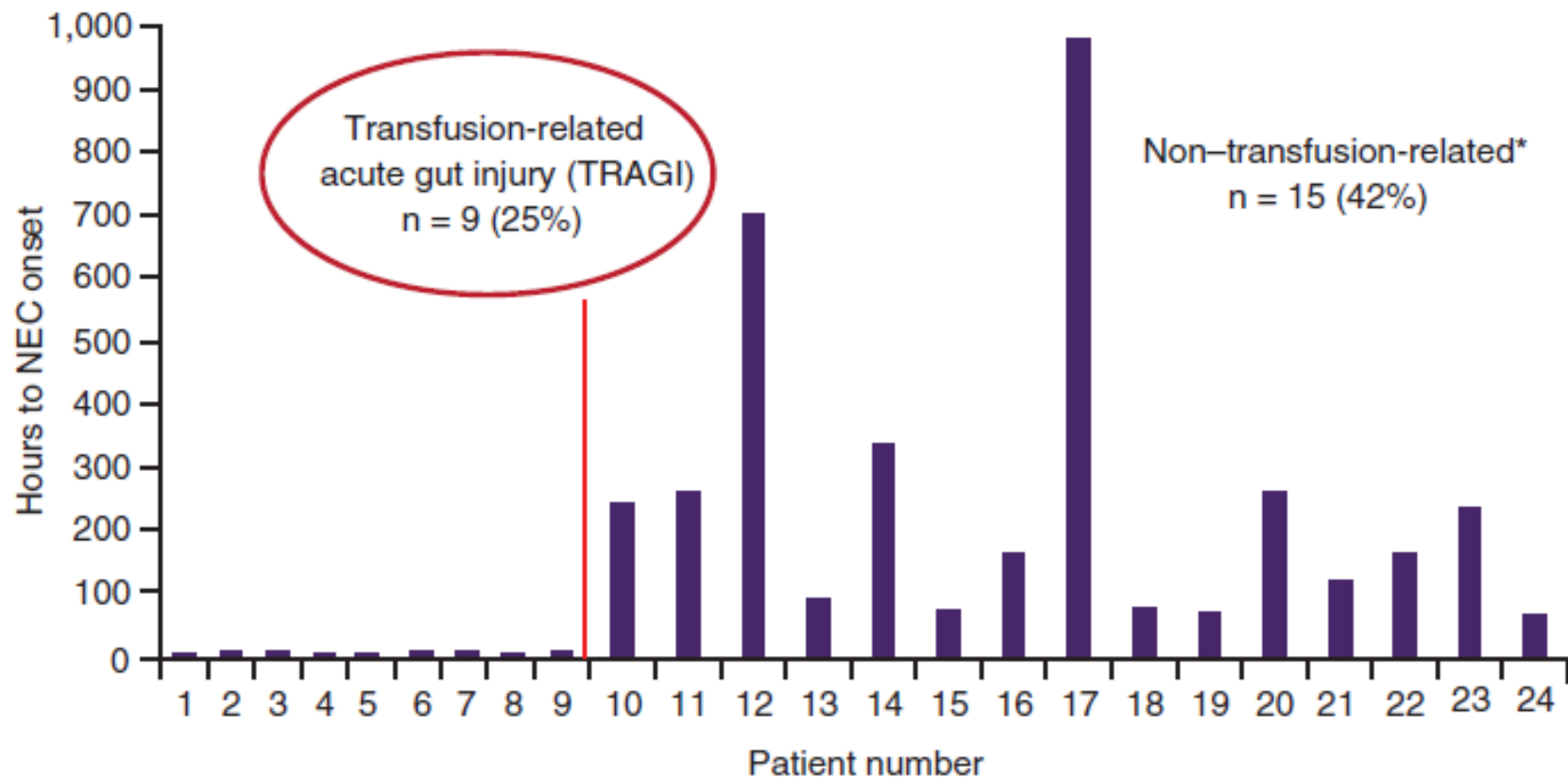
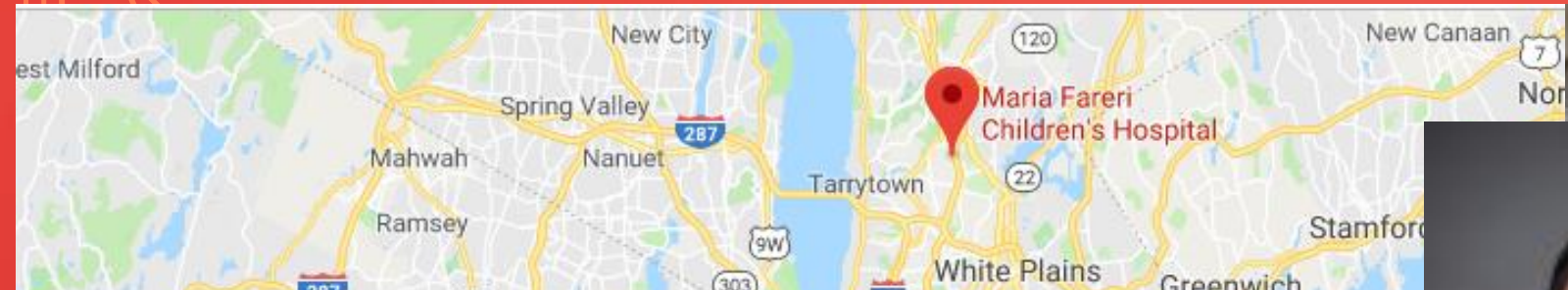


FIG. 1. Number of hours to onset of NEC after PRBC transfusion.¹ *12 (33%) additional subjects had NEC but no prior transfusion. NEC, necrotizing enterocolitis; PRBC, packed red blood cell. Reprinted from *The Journal of Pediatrics*, Vol.158, No. 3, Blau J et al., *Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion*, pp. 403–409, Copyright (C) 2011, with permission from Elsevier.

¹Professor of Pediatrics, Biochemistry, and Molecular Biology, Chief of the Division of Newborn Medicine, and Director of the Neonatal-Perinatal Fellowship Program, New York Medical College, Valhalla, New York.

²Chief of the Regional Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center, Valhalla, New York.



**Westchester
Medical Center**

Westchester Medical Center Health Network



WMCHealth Network

Find a Doctor

Medical Services

For Patients and Visitors

For Healthcare Professionals

Contact Us

WESTCHESTER MEDICAL CENTER
UNIVERSITY HOSPITAL

**Westchester
Medical Center**

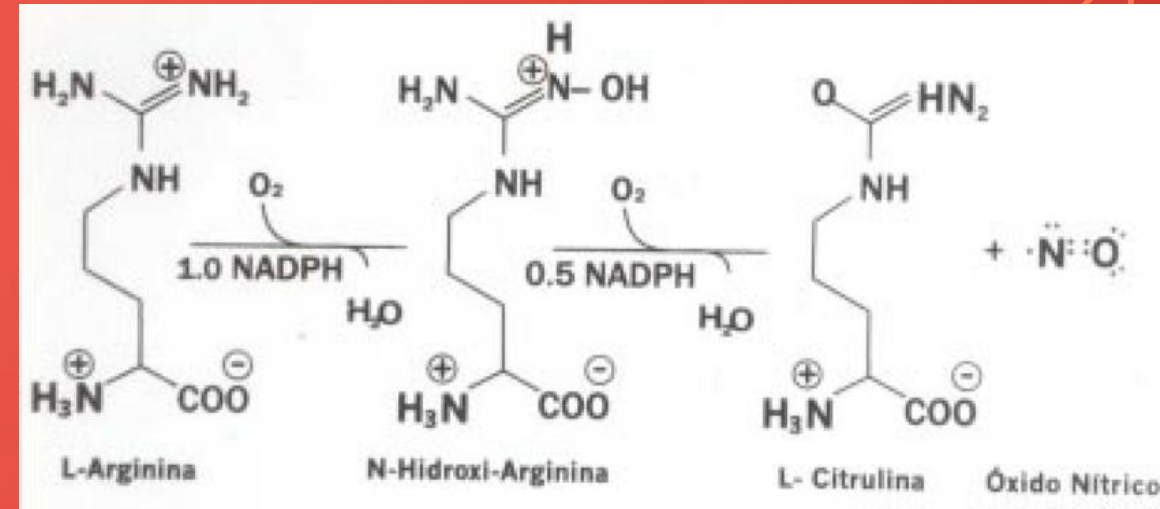
Westchester Medical Center Health Network

Advancing Care. Here.



TRAGI

- Lactancia materna exclusiva es factor protector para NEC, pero no protege contra TRAGI.
- Transfusión de GR causa falla en la respuesta refleja fisiológica a la alimentación enteral, en niños prematuros anémicos y de muy bajo peso al nacer.



“VASODILATACIÓN HIPÓXICA”



FACTORES ASOCIADOS A LA LESIÓN PRODUCIDA POR GLÓBULOS ROJOS ALMACENADOS

Cambios físicos y estructurales

- Apilamiento (rouleaux) y Microagregación (obstrucción del flujo)
- Aumento de adhesividad
- Rigidez, menos deformable (dificultad en el paso por capilares)
- Aumento de viscosidad
- Fragmentación de GR, creando micropartículas con HB y HB libre (eliminación de NO)
- Membranas lipídicas libres (vasoactivo)

Aumentan la tendencia a la obstrucción del flujo o a la vasoconstricción.

- 1) membrana eritrocitaria
- 2) capa libre de eritrocitos en los vasos sanguíneos inducida por el flujo laminar de sangre
- 3) citoesqueleto eritrocitario

FACTORES ASOCIADOS A LA LESIÓN PRODUCIDA POR GLÓBULOS ROJOS ALMACENADOS

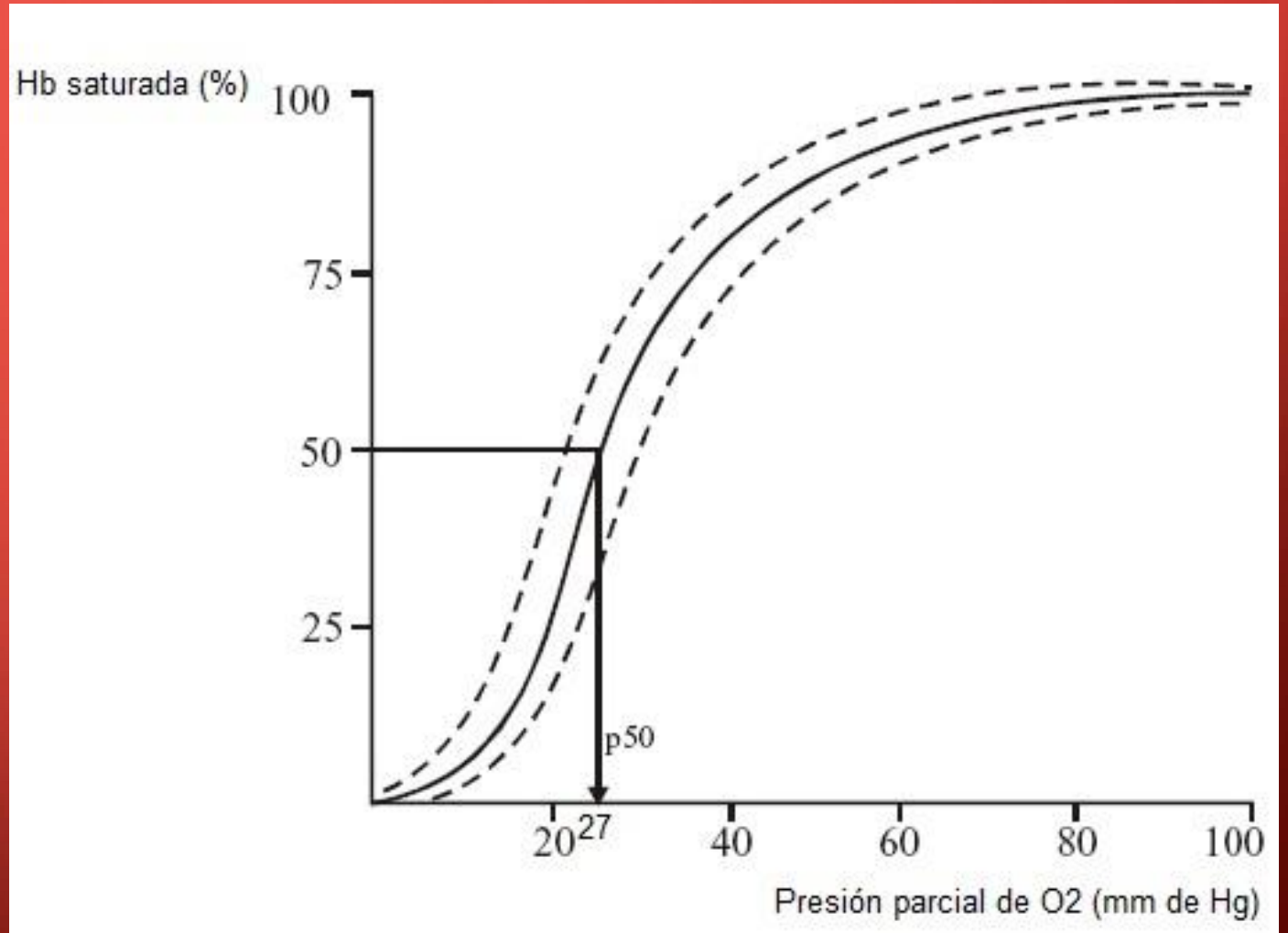
Metabólico

- Baja pO_2 + bajo 2,3 DFG (mayor afinidad por el O_2 , menor disponibilidad de O_2)
- Lactato aumentado, pH bajo, déficit de base, hiperkalemia. (resistencia vascular alterada)
- Bajo ATP (crisis energética del GR)
- Reducción de la sobrevida
- Hierro libre (daño oxidativo)



- Altera la capacidad transportadora de oxígeno.
- Efectos vasculares.

CURVA DE DISOCIACION DE LA HB



FACTORES ASOCIADOS A LA LESIÓN PRODUCIDA POR GLÓBULOS ROJOS ALMACENADOS

Oxido nítrico

- Disminución del óxido nítrico y de la SON-Hb durante el almacenaje.
- Bajo pH + desplazamiento de la curva de p50 (Hb) a la izquierda.
- El cambio en la p50 depleta los substratos de NO para oxyhb.
- Hb libre tiene 100 a 1000 veces > afinidad por el ON que la hb en los eritrocitos



Aumenta la tendencia a causar vasoconstricción debido a la depleción de NO

FACTORES ASOCIADOS A LA LESIÓN PRODUCIDA POR GLÓBULOS ROJOS ALMACENADOS

Factores humorales

- Anticuerpos, anti-HLA
- Citokinas liberadas durante la filtración de GB para remover CMV.
- Aumento reactivo del factor activador de plaquetas.
- Activación de receptores endoteliales
- Exposición a Antígeno-T



Reacción de injerto contra el huésped, liberación de mediadores inflamatorios

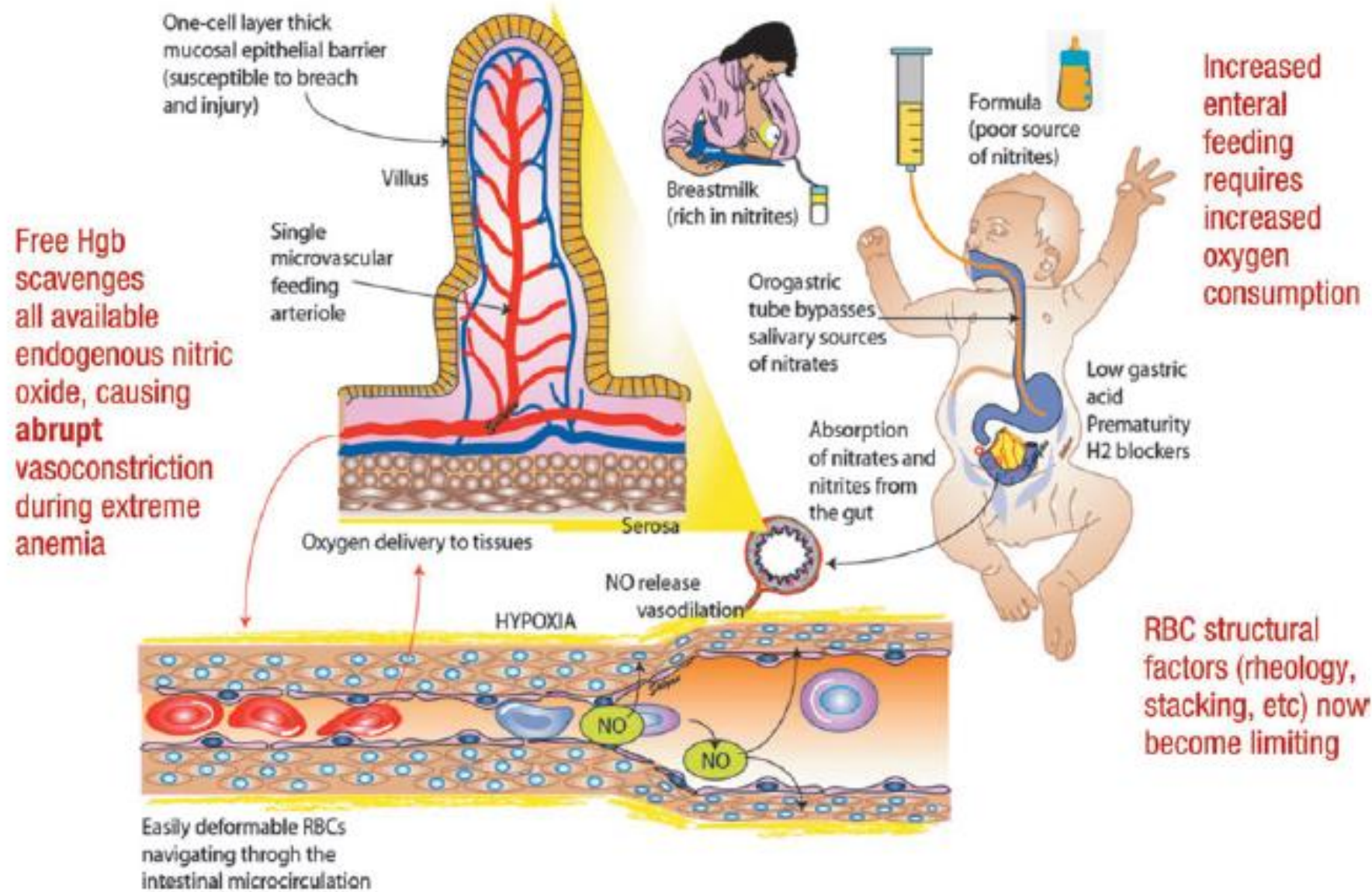


FIG. 2. Proposed mechanism for TRAGI.⁸ Hgb, hemoglobin; NO, nitric oxide; TRAGI, transfusion-associated gut injury. Reproduced with permission from NeoReviews, Vol. 16, No. 7, pp. e420–e430, Copyright (C) 2015, by the AAP.

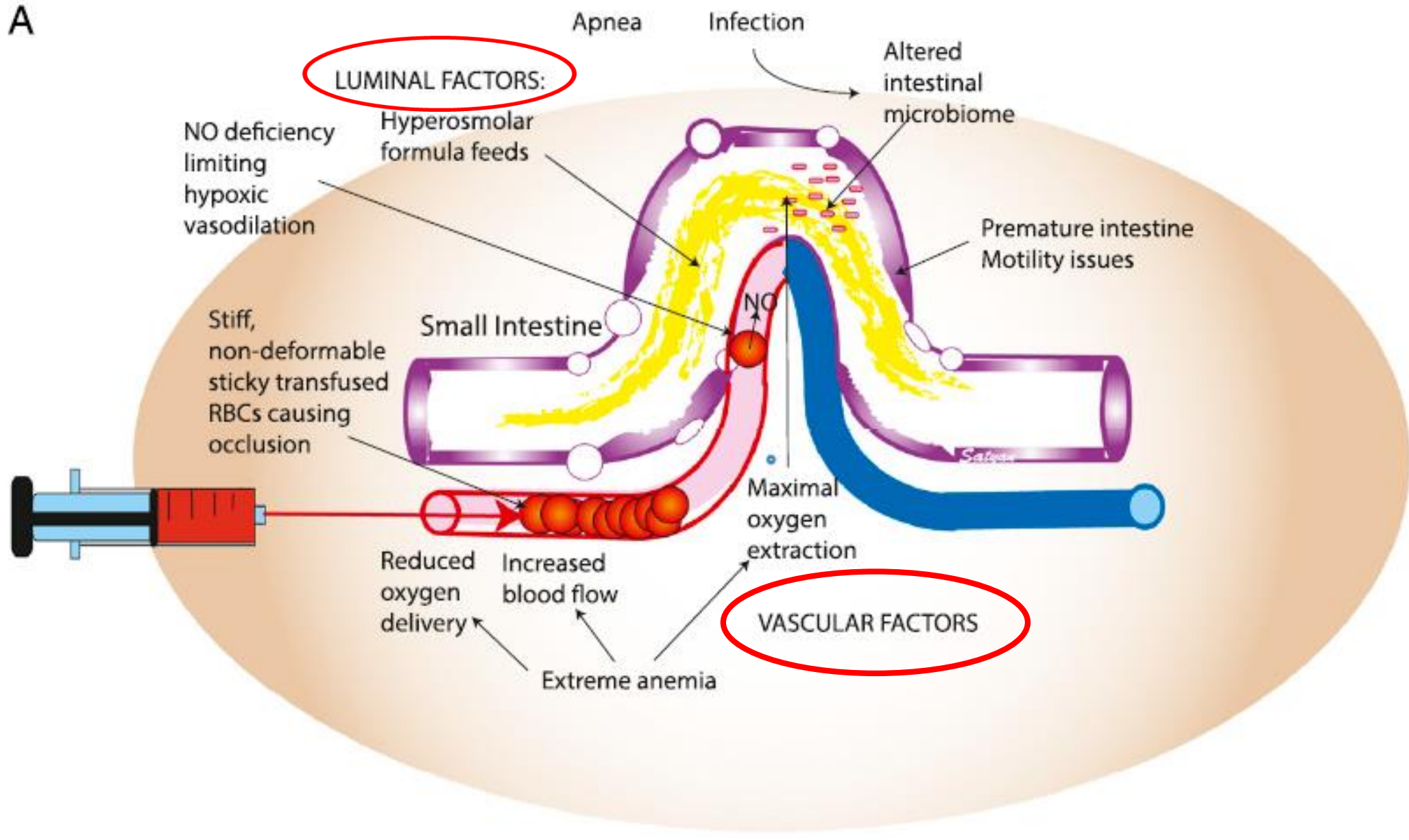
Neonatos extremadamente anémicos alimentados enteralmente:

- Vasculatura mesentérica vasodilatada al máximo + Extracción de oxígeno en peak máximo (baja masa de GR)
- Uso de oxígeno elevado después de alimentación enteral (continua o en bolo) por aumento del trabajo muscular, transporte de agua desde mucosa al lumen y funciones digestivas.
- Cualquier reducción adicional en la disponibilidad de oxígeno al acercarse al punto crítico de oxígeno precipitará un desequilibrio entre aporte/consumo de oxígeno → **potencial isquemia tisular.**
- Desequilibrio aporte/consumo O₂ → lesión vascular del sistema de barrera epitelial de la mucosa gruesa monocapa celular → invasión bacteriana concomitante desde el lado luminal → **NEC clínica.**

Contribuye a esto:

- Arteriola de alimentación microvascular única en cada vellosidad, con gradiente de O₂ decreciente desde la base hasta la punta → mayor susceptibilidad a condiciones de privación de oxígeno.
- Duplicación de longitud intestinal en últimas 10 semanas de embarazo → angiogénesis rápida que contribuye a la vulnerabilidad estructural adicional (brotes frágiles de vasos) → propensión para desarrollar NEC a las 31/32 semanas de edad corregida.

A



Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Monika Bajaj¹ · Mirjana Lulic-Botica² · Amber Hanson² · Girija Natarajan¹

Received: 22 May 2018 / Revised: 7 December 2018 / Accepted: 15 January 2019
© Springer Nature America, Inc. 2019

Abstract

Objective To evaluate the effect of withholding feeds during transfusion on transfusion associated acute gut injury (TRAGI). **Study design** Data were collected on 125 preterm infants before and after the practice of withholding feeds for 12–24 h during transfusion was instituted. Logistic regression was used to examine effects of withholding feeds on TRAGI rates. **Results** A total of 19 (15%) infants developed NEC; 6/19 (32%) had TRAGI. Postnatal hydrocortisone use was associated with TRAGI (OR 8.97; 95% CI 1.17–68.46, $p = 0.034$). There was no difference in NEC rates (15.8 vs. 14.7%) and the proportions (22.2 vs. 40%) of TRAGI in the two time periods before and after instituting the standardized feeding regimen and practice of holding feeds during transfusion. **Conclusion** No significant decrease was noted in the rates of TRAGI after feeds were withheld during transfusion. Further studies are warranted to explore the relationship between feeds during transfusion and NEC.

We did not find any difference in the hematocrit, volume of blood per transfusion or number of donors between groups, although several studies suggest anemia instead of pRBC transfusion to be a potential risk factor for development of NEC [8, 17, 22]. Some speculate the cause to be T-antigen activation (Thomsen-Friedenreich cryptic T antigen) on red blood cells in patients who received multiple blood transfusions from adult donors' positive for anti T-antibodies [23–25].



REVISIÓN

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión

J.M. Añón^{a,*}, A. García de Lorenzo^b, M. Quintana^b, E. González^a y M.J. Bruscas^a

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Castilla-La Mancha, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 31 de enero de 2009; aceptado el 17 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Lesión pulmonar aguda;
Transfusión;
Síndrome de distrés respiratorio agudo;
Lesión pulmonar aguda producida por transfusión

Resumen

El término TRALI (*transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión') fue acuñado en 1985. Es un síndrome clínico relativamente raro, que puede constituir una amenaza para la vida y que se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante o después de una transfusión de productos hemáticos. Aunque su verdadera incidencia es desconocida se le ha atribuido un caso por cada 5.000 transfusiones de cualquier producto hemático y ha sido la causa más frecuente de muerte relacionada con la transfusión durante 3 años en Estados Unidos. Se han propuesto 2 etiologías. La primera es un episodio mediado por anticuerpos debido a la transfusión de anticuerpos contra el antígeno leucocitario o anticuerpos antigranulocito a pacientes cuyos leucocitos presentan antígenos afines. La segunda es un modelo en el que se precisan 2 eventos: el primero está relacionado con el cuadro clínico del receptor (sepsis, trauma, etc.) que produce activación endotelial y secuestro de neutrófilos, y el segundo es la transfusión de sustancias con capacidad de modificar la respuesta biológica que activa los leucocitos adheridos que produce daño endotelial y aumento de permeabilidad capilar. El tratamiento es de soporte en función de la gravedad del cuadro clínico, y la prevención se centra en 3 estrategias: selección de donantes, actuación sobre el almacenamiento de los productos hemáticos y evitar las transfusiones innecesarias.
© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

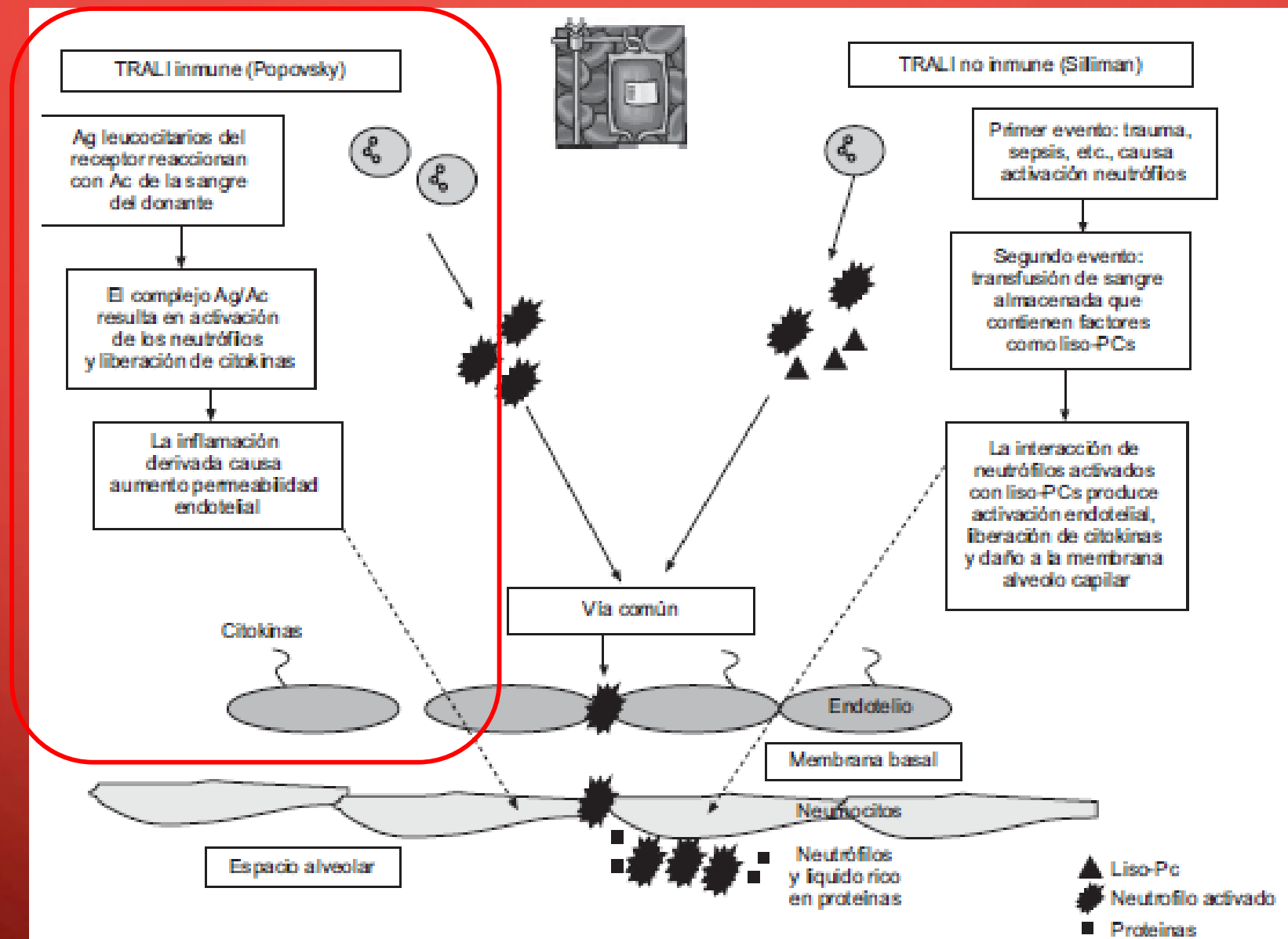


Figura 2 Esquema de la fisiopatología del modelo de lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) inmune y del modelo de TRALI no inmune. Modificado de Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current clinical and pathophysiologic considerations. Lung. 2006;184:177-85. Liso-PCs: Lisofosfatidilcolinas.

Table 4. **Extrapulmonary Effects of iNO and Microvascular Perfusion (26)**

Organ	Effect of iNO	Species
Central nervous system	Increased cerebral blood flow during ischemia	Mouse
	Alters vascular tone after hypoxic ischemic injury	Rat
	Dose and time dependent modulation of infarct size after ischemic injury	Mouse
	Alteration in EEG	Human
Cardiovascular	Decreased infarction size and ventricular dysfunction after ischemia-reperfusion injury	Mouse
	Improved survival after cardiac arrest	Mouse
Renal	Increased renal blood flow, GFR, and urine output	Swine
Bowel	Improved mesenteric blood flow after ischemia	Cat
	Alters response to oxidative stress	Cat
Pancreas	Decreased enzymatic activity during pancreatitis	Rat
Liver	Improved hepatic tissue oxygenation	Human
	Improved liver function after transplantation	Human
Heme	Decreased platelet activity	Human
Immune	Decreased leukocyte-platelet interaction in ARDS	Human
	Attenuation of neutrophil respiratory burst	Human

ARDS=acute respiratory distress syndrome; EEG=electroencephalography; GFR=glomerular filtration rate; iNOS=inhaled nitric oxide synthesis.

POSIBLES TRATAMIENTOS

- La suplementación con arginina (sustrato precursor del óxido nítrico) en recién nacidos humanos disminuye el riesgo de todas las formas de NEC, lo que respalda un enfoque profiláctico para esta enfermedad. → EN ESTUDIO
- El óxido nítrico inhalado (iNO) ha demostrado mejorar la microcirculación sistémica en neonatos y niños con falla respiratoria hipoxémica.
- Es posible que el iNO pueda ser usado para prevenir la eliminación de NO producida por la hemoglobina libre durante la transfusión de [GR] en anemia extrema. → EN ESTUDIO.

BIBLIOGRAFÍA

- Monika Bajaj, Mirjana Lulic-Botica, Amber Hanson, Girija Natarajan. ***Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants.*** Journal of Perinatology, Febrero 2019.
- Edmund F. LaGamma. ***Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potencial Mecanisms.*** Breastfeeding Medicine. Volume 13, Number S1, 2018.
- Edmund F. La Gamma, Alex Feldman, Jonathan Mintzer, Satyan Lakshminrusimha, Gad Alpan. ***Red Blood Cell Storage in Transfusion-Related Acute Gut Injury.*** NeoReviews Vol.16 No.7 July 2015.
- Jonathan Blau, Johanna M. Calo, Donna Dozor, Millicent Sutton, Gad Alpan and Edmund F. La Gamma. ***Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion.*** J Pediatr 2011;158:403-9