

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE BOGOTÁ.



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Noviembre de 2014

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE BOGOTÁ.

Doctor Manuel Antonio Alvarado Villarreal

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos

Doctora Montserrat Cristina Tello Barceló

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Epidemiología

Asesores Temáticos

Doctora Rosalba Pardo

Pediatra Intensivista

Doctora Adriana Cárdenas

Pediatra Intensivista

Asesor Metodológico

Doctora Lina Morón

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Noviembre de 2014

Autores

Manuel Antonio Alvarado Villarreal

Médico de la Universidad de Panamá

Especialista en Pediatría de la Universidad de Panamá – Hospital del Niño de Panamá

Estudiante de la Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico

Universidad Del Rosario

Correo electrónico: malvarado0927@gmail.com

Montserrat Cristina Tello Barceló

Médico de la Universidad de Panamá

Especialista en Pediatría de la Universidad de Panamá – Hospital del Niño de Panamá

Estudiante de Especialización en Epidemiología

Universidad Del Rosario

Correo electrónico: mtello2709@gmail.com

Instituciones Participantes:

- Universidad Del Rosario
- Centro de Investigación en Salud Colsubsidio

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE BOGOTÁ.

Objetivos: Determinar si las transfusiones de glóbulos rojos en niños en cuidados intensivos se asocian a aumento de la morbilidad.

Materiales y Métodos: Estudio observacional analítico de cohorte. Se incluyeron niños con anemia de 1 mes a 18 años de edad en un periodo de 13 meses.

Resultados: 156 niños con anemia fueron incluidos. En el 51.5% la anemia se desarrolló posterior a su ingreso. De éstos, 77 niños recibieron una transfusión de glóbulos rojos y la mediana de hemoglobina pretransfusión fue de 7.5 g/dl. El 6.5% de los pacientes transfundidos presentó una Reacción adversa. Entre el grupo de pacientes expuesto a transfusión y los no expuestos existió diferencia significativa en la hemoglobina de ingreso, cantidad de sangre extraída y edad en el análisis bivariado. Los pacientes transfundidos tuvieron mayor mortalidad (12.9% vs. 2.5%, $p=0.014$). El desarrollo de falla multiorgánica también fue más frecuente en el grupo transfundido (57.1% vs. 13.9%, $p < 0.001$). La mediana de los días de estancia en la UCI y el tiempo de ventilación mecánica fue mayor en los niños transfundidos que en los no transfundidos, 8 vs. 4 días $p < 0.001$, y 6 vs. 3 días $p < 0.001$ respectivamente. Un análisis multivariado mostró asociación de transfusión de glóbulos rojos con mortalidad y falla multiorgánica.

Conclusión: Las transfusiones de glóbulos rojos se asocian con un aumento en la Mortalidad y en el desarrollo de falla multiorgánica. La estancia en la UCI y el tiempo de ventilación mecánica fue mayor en los niños transfundidos.

Palabras claves: transfusión sanguínea, mortalidad, insuficiencia multiorgánica,, tiempo de internación, respiración artificial

MORBIMORTALITY ASSOCIATED WITH RED BLOOD CELLS TRANSFUSION IN A PEDIATRIC CRITICAL CARE UNIT (PICU) IN BOGOTÁ.

Objective: To determine if red blood cell transfusions in children hospitalized in a critical care unit are associated with an increase in morbimortality.

Materials and Methods: An observational cohort analytical study including children with anemia from 1 month to 18 years that were admitted in PICU in a period of thirteen months.

Results: 156 children with anemia were included. In 51.5 % the anemia developed after admission. 77 children received a red blood cell transfusion and the median pretransfusion hemoglobin was 7.5 g/dl. 6.5 % of the transfused patients had an adverse Reaction. Between transfused vs not transfused children a significant difference exist in the admission hemoglobin, volumen of blood loss by extraction and age in the bivariate analysis. The transfused patients had major mortality than the not transfused ones (12.9 % vs. 2.5 %, $p = 0.014$). The development of multiorgan failure also was more frequent in the group transfused (57.1 % vs. 13.9 %, $p 0.001$). The median of the days of stay in the PICU and time in mechanical ventilation was major in the transfused children than in the not transfused (8 vs 4 days $p < 0.001$ and 6 vs 3 days $p = 0.001$ respectively). A mutivariate analysis showed association between red blood cell transfusions with mortality and multiorgan failure.

Conclusion: Red blood cells transfusions are associated with an increase in the Mortality and in the development of Multiorgan Failure. The stay in the PICU and the time of Mechanical Ventilation was major in the children who received transfusion.

Key words: erythrocyte transfusion, mortality, multiple organ failure, length of stay, respiration, artificial.

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|--|------|
| 1. Introducción | 9 |
| 2. Planteamiento del problema | 10 |
| 3. Justificación | 10 |
| 4. Pregunta de investigación | 11 |
| 4.1. Primaria | 11 |
| 4.2. Secundaria | 11 |
| 5. Marco Teórico | 12 |
| 6. Propósito | 17 |
| 7. Objetivos | 17 |
| 7.1. General | 17 |
| 7.2. Específicos | 17 |
| 8. Metodología | 18 |
| 8.1. Tipo de estudio | 18 |
| 8.2. Diseño | 18 |
| 8.3. Hipótesis | 18 |
| 8.4 Población muestra | 19 |
| 8.5. Criterios de Inclusión y Exclusión | 19 |
| 8.6. Definiciones operacionales de las Variables | 20 |
| 8.7. Recolección de la Información | 21 |
| 8.8. Control de errores y sesgos | 21 |
| 8.9. Plan de Análisis de Resultados | 22 |
| 8.10. Aspectos Éticos | 23 |
| 9. Aspectos administrativos | 24 |
| 9.1 Organigrama | 24 |
| 9.2 Cronograma | 25 |
| 9.3 Presupuesto | 26 |
| 10. Resultados | 27 |
| 11. Discusión | 32 |
| 12. Conclusiones | 34 |

| | |
|------------------|----|
| 13. Bibliografía | 35 |
| 14. Anexos | 38 |

Lista de Tablas

| | Pág. |
|--|------|
| <i>Tabla 1.</i> Comparación de variables entre pacientes que recibieron transfusión de glóbulos rojos empacados y aquellos no transfundidos. | 28 |
| <i>Tabla 2.</i> Desenlaces primarios y secundarios en los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a Transfusión de Glóbulos Rojos. | 29 |
| <i>Tabla 3.</i> Resultado del análisis de Regresión logística en la asociación entre la Transfusión de glóbulos rojos empacados y Mortalidad. | 30 |
| <i>Tabla 4.</i> Resultado del análisis de Regresión logística en la asociación entre la Transfusión de glóbulos rojos empacados y la Falla Multiorgánica | 31 |
| <i>Figura 1.</i> Curva ROC que muestra la discriminación del modelo para el desenlace mortalidad. | 30 |

1. Introducción

Las transfusiones de productos sanguíneos han sido usadas en las unidades de cuidado intensivo como parte de la terapia rutinaria debido a sus múltiples indicaciones y beneficios; sin embargo en los últimos años han aparecido estudios que muestran el efecto deletéreo que puede tener el uso liberal de las mismas y cada vez se encuentra más evidencia que recalca los riesgos asociados que afectan de manera especial a los pacientes críticamente enfermos. Por lo anterior se debe realizar un ejercicio cuidadoso para determinar los beneficios y las complicaciones que puedan presentarse en cada paciente que se piense transfundir con el fin de tomar la mejor decisión posible. En la actualidad se recomiendan otras terapias que podrían evitar las transfusiones como el uso de eritropoyetina, hierro, autotransfusiones o la expansión de volumen con cristaloides en pacientes con hemorragias entre otros. En otras palabras toda transfusión de productos sanguíneos debe considerarse como un trasplante de tejido y por lo tanto requiere las mismas precauciones. (16)

2. Planteamiento del problema

En los últimos cinco años se han publicado diferentes estudios que señalan los riesgos asociados a las transfusiones realizadas a los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo. Es una práctica que aún no está estandarizada y que depende del criterio médico.

3. Justificación

Las transfusiones de glóbulos rojos se han asociado a un aumento en el riesgo de morbilidad, mortalidad y a múltiples complicaciones en las unidades de cuidados intensivos pediátricos a nivel mundial (7). En el año 2011 egresaron de la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Infantil Colsubsidio un total de 487 pacientes a los que se practicaron 201 transfusiones de glóbulos rojos mientras que en el 2012 egresaron 595 pacientes y se transfundieron 186 unidades de glóbulos rojos. En la actualidad se desconoce la frecuencia y la distribución de la anemia de los pacientes de la unidad de cuidado intensivo y las razones por las cuales se decide realizar transfusiones a los mismos.

Una de las principales líneas de investigación de la clínica es la relacionada con seguridad del paciente, por lo que se desea conocer cuáles son los motivos que determinan la transfusión de glóbulos rojos así como las complicaciones asociadas a las mismas para de esta manera establecer estrategias que permitan disminuir los riesgos y a la vez mejorar la

atención de los pacientes críticamente enfermos que se hospitalizan en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Le evidencia disponible desaconseja el uso indiscriminado de transfusiones de glóbulos rojos en los pacientes críticamente enfermos por lo que la decisión de transfundir los pacientes debe tener en cuenta el riesgo beneficio de forma individualizada. (7).

4. Pregunta de investigación

Primaria:

¿Se asociarán las transfusiones de glóbulos rojos a un aumento en la morbilidad de los pacientes críticamente enfermos en nuestro medio?

Secundarias:

¿Cuáles son las características de la población estudiada?

¿Cuál es la incidencia de reacciones transfusionales?

¿Existe mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que reciben transfusión que en aquellos que no la reciben?

¿Se asociarán las transfusiones a un aumento en los días de ventilación mecánica, tiempo de estancia en la UCI, Falla multiorgánica e Infección asociada al cuidado de la salud?

5. Marco teórico

La anemia, definida como valores de hemoglobina por debajo del rango normal para la edad, se encuentra entre el 30-40% de los niños críticamente enfermos (1,2). Es un trastorno en el cual el número de eritrocitos es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el género, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo (12). Dado que la altura modifica los valores de hemoglobina, la anemia en Bogotá puede infravalorarse si no se aplica un ajuste para los valores normales de hemoglobina. El valor de ajuste que se utiliza para alturas mayores de 2500 m sobre el nivel del mar es de menos 13 g/dL (12) de modo que para definir anemia en la población pediátrica de Bogotá utilizaremos la siguiente tabla (12):

| Población | Sin anemia | Anemia leve | Anemia moderada | Anemia severa |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 6 -59 meses | $\geq 9,7$ g/dl | 8,7 – 9,6 g/dl | 5,7 – 8,6 g/dl | < 5,7 g/dl |
| 5 – 11 años | $\geq 10,2$ g/dl | 9,7 – 10,1 g/dl | 6,7 – 9,6 g/dl | <6,7 g/dl |
| 12 – 14 años | $\geq 10,7$ g/dl | 9,7 – 10,6 g/dl | 6,7 – 9,6 g/dl | <6,7 g/dl |
| Mujeres no embarazadas ≥ 15 años | $\geq 10,7$ g/dl | 9,7 – 10,6 g/dl | 6,7 – 9,6 g/dl | <6,7 g/dl |
| Varones ≥ 15 años | $\geq 11,7$ g/dl | 8,7 – 11,6 g/dl | 6,7 – 9,6 g/dl | <6,7 g/dl |

Aproximadamente el 18% (1) de los pacientes desarrollan la anemia luego de 48 horas de haber ingresado a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) y se estima que 50% reciben una transfusión de glóbulos rojos durante su hospitalización (3).

Las causas de anemia en el paciente crítico incluyen hemorragias, pérdidas de sangre en cirugía, extracciones múltiples de sangre para monitorización de laboratorios,

enfermedades crónicas, enfermedades hematológicas congénitas y tratamientos que producen mielosupresión (2,1).

La principal complicación de la anemia sería la disminución en el transporte de oxígeno a los tejidos, sin embargo las transfusiones de glóbulos rojos pueden disminuir el flujo sanguíneo en la microcirculación y la disponibilidad de oxígeno; ésta última principalmente asociada al almacenamiento prolongado de las unidades de sangre. Está descrito que las unidades almacenadas por tiempo prolongado, tienen niveles bajos de 2-3 difosfoglicerato, lo que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, aumentando la afinidad de oxígeno con la hemoglobina y de esta forma disminuyendo su disponibilidad a los tejidos. Nishiyama y colaboradores encontraron que en unidades almacenadas por 25 días se producía una hemólisis importante que aumentaba la hemoglobina libre de oxígeno lo que disminuía la disponibilidad de oxígeno luego de una transfusión. (4)

En niños hospitalizados en cuidados intensivos, que estén hemodinámicamente estables, se pueden tolerar valores de hemoglobina hasta de 7 g/dl. Está demostrado que esta estrategia de restricción de transfusiones no aumenta el riesgo de mortalidad, disminuye el riesgo absoluto de desarrollar síndrome de falla orgánica múltiple en 0.4%. (95% IC -4.6 -5.5) y disminuye el número de transfusiones en un 56% (5). White y colaboradores encontraron un riesgo relativo de mortalidad asociada a transfusiones de 4,86 (6).

Las razones por las cuales se ordenan las trasfusiones de glóbulos rojos en orden de frecuencia incluyen: valores bajos de hemoglobina, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardiovascular, insuficiencia respiratoria y mielosupresión o coagulopatía (1).

Existen complicaciones infecciosas y no infecciosas asociadas a las transfusiones de hemoderivados. Entre las complicaciones no infecciosas podemos mencionar (7):

- Reacción transfusional febril no hemolítica: Se encuentra con una frecuencia de 6,8% siendo la reacción adversa más común y usualmente es autolimitada.
- Hemólisis: Es secundaria a incompatibilidad de grupos sanguíneos ABO y ocurre de 1 en 14,000 a 1 en 38,000 transfusiones. Es responsable de una muerte por cada 100,000 transfusiones.
- Sobrecarga hídrica: Se manifiesta como edema pulmonar hidrostático. Los pacientes presentan edema pulmonar y dificultad respiratoria sin embargo la causa es diferente, existe un incremento en la presión venosa central y del volumen sanguíneo pulmonar produciéndose extravasación de volumen al espacio alveolar. Se estima una incidencia de 1 por cada 3000 trasfusiones. El tratamiento recomendado consiste en suspender la trasfusión, tratar las complicaciones respiratorias y utilizar diuréticos. (16)
- Alteraciones hidroelectrolíticas: Se describen principalmente hipocalcemia secundaria al anticoagulante citratado de los componentes sanguíneos, hipercalemia, hipoglicemia e hiperglicemia. (7).
- Lesión pulmonar asociada a transfusión: Conocida como TRALI por sus siglas en inglés (Transfusion Related Acute Lung Injury). Se define como lesión pulmonar aguda que se desarrolla dentro de las 6 horas de la transfusión. Los síntomas usualmente aparecen 2 horas luego de inicio de la transfusión y se debe sospechar ante la presencia de disnea, taquipnea, hipoxemia, radioopacidades pulmonares

bilaterales, secreción sanguinolenta por tubo endotraqueal y ausencia de sobrecarga hídrica o disfunción cardíaca (9). Se han descrito factores de riesgo para esta reacción transfusional que incluyen: choque séptico, sepsis, ahogamiento, coagulación intravascular diseminada, contusión pulmonar, neumonía, intoxicaciones, fracturas de huesos largos y quemaduras (10). Se estima una incidencia de 1 por cada 5,000 transfusiones (7) aunque medidas preventivas la han disminuido a 1 por cada 12,000 (9). La mortalidad asociada al TRALI se estima en aproximadamente 6%.

- Inmunomodulación relacionada a transfusiones: El mecanismo exacto no se ha descrito pero se asocia a mediadores pro y anti inflamatorios encontrados en los productos sanguíneos. Esta inmunomodulación se ha asociado a un aumento en el riesgo de desarrollar infecciones asociadas al cuidado de la salud (7). Lacroix y colaboradores encontraron en su estudio infecciones asociadas al cuidado de la salud en un 45% (5). White y colaboradores demostraron que las transfusiones de glóbulos rojos en la UCIP se relacionan con aumento del riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud (OR 3,73, 95% IC 1,19-11,85 p=0,023) (6). Se ha descrito que el riesgo de infección asociada al cuidado de la salud luego de la transfusión, aumenta 1,5 veces por cada unidad transfundida. (7). La disfunción orgánica múltiple, definida como presencia de dos o más sistemas orgánicos comprometidos (13), también se ha asociado a este mecanismo de inmunomodulación (7). Gauvin y colaboradores encontraron asociación entre disfunción orgánica múltiple y transfusión de glóbulos rojos cuyo tiempo de almacenamiento era mayor de 14 días (OR=2,23; IC 95% 1,20 – 4,15) (11).

A pesar de la vigilancia estricta de los bancos de sangre existe el riesgo de complicaciones infecciosas secundarias a transfusiones. Éstas se dividen en virales (citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C, herpes virus tipo 8, virus del oeste del Nilo), bacterianas (gram negativos y gram positivos) y parasitarias (malaria, babesiosis, enfermedad de Chagas). Se estima que el riesgo de mortalidad por infección bacteriana secundario a una transfusión es de 1 muerte por cada 8 millones de unidades transfundidas (7).

Kneyber y colaboradores encontraron que los pacientes críticos que reciben transfusiones de glóbulos rojos en comparación con los que no las reciben, tienen mayor número de días en ventilación mecánica ($11,1 \pm 1,8$ vs $3,2 \pm 0,3$, $p < 0,001$) y mayor número de días de estancia intrahospitalaria ($13 \pm 1,8$ vs $3,2 \pm 0,2$, $p < 0,001$) (8).

Lacroix y colaboradores demostraron que los riesgos y complicaciones sobrepasan los potenciales beneficios de las transfusiones en pacientes críticamente enfermos de modo que la evidencia actual sugiere que permitir valores de hemoglobina hasta 7 g/dl parece ser apropiado y seguro. (5,7).

6. Propósitos

Proporcionar a la UCI de la Clínica Infantil Colsubsidio bases para la toma de decisiones y generar criterios de Terapia Transfusional.

7. Objetivos

7.1. Objetivo general

Determinar el riesgo de morbimortalidad que presentan los pacientes que reciben transfusión de glóbulos rojos en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Infantil Colsubsidio entre junio de 2013 a abril de 2014.

7.2. Objetivos específicos

- Describir las características de la población estudiada.
- Determinar la incidencia de reacciones adversas post-transfusionales.
- Calcular el riesgo de presentar infección asociada al cuidado de la salud en relación a las transfusiones.
- Determinar el riesgo de mortalidad asociado a transfusiones.
- Establecer la asociación entre las transfusiones y
 - o el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
 - o el tiempo de ventilación mecánica
 - o la disfunción orgánica múltiple.

8. Metodología

8.1. *Tipo de estudio*: Observacional de Cohorte Prospectivo.

Área Problema: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Área Temática: Transfusiones de glóbulos rojos

8.2. *Diseño*:

Ingresaron al estudio aquellos pacientes de 1 mes a 18 años admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos con anemia o que la desarrollaron durante su estancia. Se dio seguimiento a dos grupos de pacientes en el que el grupo expuesto fueron aquellos pacientes que recibieron transfusión de glóbulos rojos empacados y el grupo no expuesto, aquellos que no la recibieron.

8.3. *Hipótesis*

-Hipótesis conceptual:

Las transfusiones de GRE se asocian a un aumento en la morbimortalidad de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

-Hipótesis nula:

No existe diferencia en la morbimortalidad de los niños que reciben transfusión de GRE vs. los que no reciben transfusión de GRE.

-Hipótesis alterna:

Existe diferencia en la morbilidad de los niños que reciben transfusión de GRE vs. los que no reciben transfusión de GRE.

8.4. Población y muestra

La Clínica Infantil Colsubsidio atiende niños y adolescentes hasta los 18 años de edad afiliados a las siguientes EPS: Famisanar, Saludcoop, Cafam, Soat, Famimédica Suba, ARS Colsubsidio, SOS, Sura.

La Unidad de Cuidados Intensivos maneja niños críticamente enfermos con patologías médicas y quirúrgicas.

Para la obtención de la muestra utilizamos un 95% de Confianza, un 80% de poder, una frecuencia de mortalidad en expuestos de 16.4% y en no expuestos de 2.6% (Riesgo Relativo de mortalidad asociada a transfusiones de 6.3) reportado en el estudio de Kneyber y colaboradores (8), y con una relación 1:1 en cuanto a la exposición; la muestra obtenida fue de 84 expuestos y 84 no expuestos. La muestra fue calculada utilizando el programa EpiInfo versión 6.

8.5. Criterios

Criterios de inclusión

- Todo paciente de 1 mes hasta 18 años de edad que ingrese a la unidad de cuidados intensivos con anemia en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con estancia menor de 48 horas en la UCIP
- Pacientes en el postoperatorio de cirugía cardiovascular
- Pacientes que ingresen procedentes de salas de Pediatría y hayan recibido transfusión de glóbulos rojos en esa hospitalización

8.6. Definiciones operacionales de las variables

| VARIABLE | NOMBRE | ESCALA | UNIDAD DE MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|-----------------------------------|-------------|---------|---|--|
| Edad | EDAD | Razón | Años cumplidos | Registro de ingreso calculado por fecha de nacimiento. |
| Género | GENERO | Nominal | Hombre/Mujer Hombre "1", Mujer "2" | Registro en hoja de ingreso: hombre o mujer. |
| Diagnóstico | DIAGNOSTICO | Nominal | Sistema comprometido Respiratorio "1" Cardiovascular "2" Metabólico "3" Renal "4" Infeccioso "5" Hematológico "6" Neurológico "7" Trauma "8" Intoxicación "9" Gastrointestinal "10" | Patología que fue motivo de ingreso a la UCIP. |
| Hemoglobina al ingreso | HB1 | Razón | # miligramos/decilitro | Valor de hemoglobina al ingresar a la UCIP. |
| Hemoglobina al egreso | HB2 | Razón | # miligramos/decilitro | Último valor de hemoglobina consignado en el expediente. |
| Indicación de transfusión | INDTRANS | Nominal | Anemia "1" Sangrado "2" Shock "3" Hipoxemia "4" | Motivo por el cual el paciente recibe una transfusión. |
| Número de transfusiones | NUMTRANS | Razón | # | Número de transfusiones que reciba el paciente durante su estancia en la UCIP. |
| Temperatura pretransfusión | TEMP1 | Razón | # grados centígrados | Temperatura medida al inicio de la transfusión. |
| Temperatura post-transfusión | TEMP2 | Razón | # grados centígrados | Temperatura medida al finalizar la transfusión. |
| Reacción adversa a la transfusión | REACCION | Nominal | Ninguna "0" Fiebre "1" Hemólisis "2" | Reacción que desarrolle el paciente secundaria haber recibido una |

| | | | | |
|---|-------------|---------|---|--|
| | | | Sobrecarga hídrica “3” Lesión pulmonar aguda “4” Desequilibrio electrolítico “5” Infecciones “6” | transfusión. |
| Infección asociada al cuidado de la salud (Anexos D, E y F) | INFASOCSAL | Nominal | Ninguna “0” Urinaria “1” Asociada a catéter “2” Neumonía “3” | Infección que aparezca después de 48 horas de haber ingresado a la UCIP. |
| Mortalidad | MORTALIDAD | Nominal | No “0”, Sí “1” | Fallecimiento durante la estancia en la UCIP |
| Tiempo de estancia en la unidad | TIEMPO | Razón | # días | Días que permanezca en la UCIP. |
| Índice pediátrico de mortalidad (Anexo B) | IPM | Razón | % | Probabilidad de morir al momento de ser medido. |
| Falla orgánica multisistémica (Anexo C) | FOM | Nominal | No “0”, Sí “2” | Presencia de dos o más sistemas orgánicos comprometidos |
| Ventilación mecánica | VENTILACION | Nominal | No “0”, Sí “1” | Necesidad de soporte ventilatorio. |
| Tiempo en ventilación mecánica | TIEMPOVENT | Razón | # días | Días que dure el paciente conectado a ventilador mecánico. |

8.7. *Recolección de la información (Anexo A):* Revisamos los expedientes electrónicos y registramos mediante hoja de encuesta los siguientes datos: hemoglobina al ingreso y al egreso, fallecimiento o no, días de estancia en la UCIP, uso de ventilación mecánica y tiempo de duración, infecciones asociadas al cuidado de la salud y desarrollo o no de falla orgánica múltiple, las variables para el cálculo del índice pediátrico de mortalidad (14, 15). Describimos la edad, el género, el diagnóstico de ingreso; en los pacientes que se transfundieron anotamos los motivos de transfusión, las temperaturas pre y post-transfusión, la presencia o no de reacciones transfusionales y el número de transfusiones.

8.8. *Control de errores y sesgos*

- Sesgo de información: recolectamos la información de igual forma en los grupos estudiados, es decir los participantes en el grupo expuesto fueron seguidos, monitorizados o vigilados de la misma manera que los participantes en el grupo no-expuesto. Adicionalmente tratamos de mantener ciegos a los médicos tratantes sobre la condición de exposición y la hipótesis de estudio.

- Sesgos de selección: para evitar este tipo de sesgo incluimos todos los pacientes que ingresaron a la UCIP y que cumplían con los criterios de inclusión. Excluimos los pacientes que habían sido transfundidos en salas de Pediatría o en salas de cirugía (cirugía cardiovascular principalmente) y así evitamos incluir sujetos ligados previamente al factor a estudiar. Adicionalmente el procedimiento de selección para el grupo expuesto fue similar para el grupo no expuesto con respecto a las variables principales, salvo con respecto a la exposición
- Sesgo de medición: Tratamos de minimizar los errores de medición aleatorios con la utilización de un cuestionario estructurado para la captura de información, adicionalmente los instrumentos médicos (termómetro), técnicas de laboratorio, entre otros, tienen protocolos de aplicación estrictos y estandarizados en la institución que son utilizados por el personal que se encuentran previamente entrenados.

8.9. Plan de análisis de resultados

Una vez recolectada la información de las historias clínicas, creamos una base de datos en Excel, la cual fue depurada y exportada al paquete estadístico SPSS 20.

Para el análisis estadístico, realizamos un análisis descriptivo uni y bivariado, con media y desviación estándar para la descripción de las variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas variables continuas que no siguen distribución normal y proporciones para las variables categóricas. Las variables fueron contrastadas mediante la prueba estadística correspondiente en relación a su distribución. Calculamos el R.R (Riego Relativo) para determinar el riesgo de morbilidad entre los pacientes expuestos y no

expuestos a transfusión de glóbulos rojos en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Infantil Colsubsidio entre junio de 2013 a abril de 2014. Realizamos análisis de Regresión Logística Múltiple para la asociación entre Transfusión de glóbulos rojos y Mortalidad, Falla multiorgánica e Infección asociada al cuidado de la salud.

8.10. Aspectos éticos

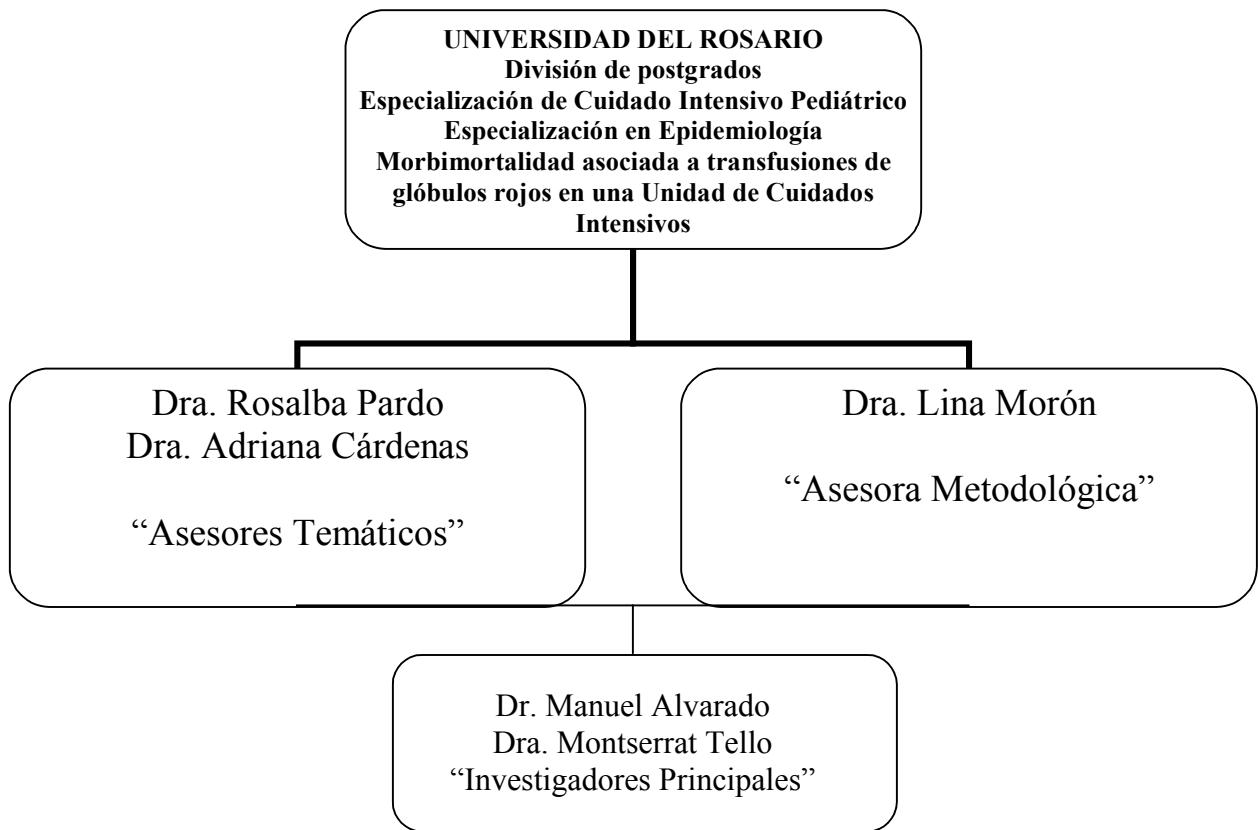
El estudio siguió los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Seúl, Corea del Sur, Octubre de 2008) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

De acuerdo a la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia esta es una investigación con riesgo mínimo ya que es un estudio prospectivo que emplea el registro de datos de procedimientos comunes. Dado que la extracción de muestras de sangre es rutinaria en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y las transfusiones de sangre las podemos encontrar hasta en el 50% de los pacientes críticamente enfermos los consideramos procedimientos comunes. Todo paciente que ingresa a la UCI firma el consentimiento informado donde permite ser transfundido si se necesita, por lo que no amerita consentimiento informado para el estudio de investigación.

El estudio fue avalado por el Comité de Bioética de la Clínica Infantil de Colsubsidio según el acta número 107 del día 21 de mayo de 2013. (Anexo G)

9. Aspectos administrativos

9.1. Organigrama



9.2. Cronograma

| CRONOGRAMA | MESES | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Búsqueda de literatura | | | | | | | | | | | | | |
| Diseño del protocolo | | | | | | | | | | | | | |
| Presentación al comité de investigación y de ética médica | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | |
| Proceso de verificación y digitación de la información | | | | | | | | | | | | | |
| Limpieza y verificación de la base de datos | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis estadístico de los datos | | | | | | | | | | | | | |
| Generación de conclusiones e informe final | | | | | | | | | | | | | |

9.3. Presupuesto

| Participantes | Cargo | Función dentro del proyecto | Compensación por hora | Dedicación x mes (horas) | Meses en el proyecto | Compensación total |
|------------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|
| Manuel Antonio Alvarado Villarreal | Médico Pediatra Residente de Cuidado Intensivo Pediátrico | Investigador | \$ 25.000 | 20 | 12 | \$ 6.000.000 |
| Montserrat Cristina Tello Barceló | Médico Pediatra Estudiante de Especialización en Epidemiología | Investigadora | \$ 25.000 | 20 | 12 | \$ 6.000.000 |
| Rosalba Pardo | Pediatra Intensivista | Investigadora | \$ 50.000 | 20 | 12 | \$ 12.000.000 |
| Adriana Cárdenas | Pediatra Intensivista | Investigadora | \$ 50.000 | 20 | 12 | \$ 12.000.000 |
| Lina Morón | Epidemióloga | Asesor metodológico | \$ 50.000 | 2 | 12 | \$ 1.200.000 |

| Tipo de material, suministro o servicio | unidad de costeo | Unidades requeridas | Costo por unidad | Costo total |
|---|------------------|---------------------|------------------|-------------|
| Fotocopias de hoja de recolección | Fotocopia | 136 | \$ 100 | \$ 13.600 |
| Utilización de internet | Hora | 100 | \$ 2.000 | \$ 200.000 |
| Transporte | n/a | n/a | n/a | \$ 360.000 |
| Esferos | n/a | 6 | \$ 1000 | \$ 6.000 |
| Comunicación telefónica | Minuto | 500 | \$ 300 | \$ 150.000 |
| Fotocopias para consentimientos | Fotocopia | 272 | \$ 100 | \$ 27.200 |

| Tipo de equipo | Valor comercial | vida util (horas) | Horas de utilización | Costo total |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Computador Portátil HP Mini | \$ 1.000.000 | 7300 | 180 | \$ 24.657 |

| | |
|--------------------------|----------------------|
| IMPREVISTOS | \$ 1.000.000 |
| PRESUPUESTO TOTAL | \$ 38.981.457 |

10. Resultados

En el período de junio 2013 a julio 2014, ingresaron al estudio 156 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión. De éstos, 77 pacientes (49.4%) recibieron transfusión de GRE y 79 pacientes no. La anemia se desarrolló posterior a su ingreso en el 49.4% de los pacientes del estudio.

El 59.6% corresponde al sexo masculino. El 74.4% de los pacientes fueron menores de cinco años, 48.7% de los pacientes se encontraban en el rango de edad de menores de un año y 25.6% en el rango de 1-4 años. La mayoría de los pacientes ingresaron con patologías médicas (82.7%) y sólo el 17.3% fueron quirúrgicas. Las patologías más frecuentes fueron de origen respiratorio (50.6%), gastrointestinal (13.4%), infeccioso (10.3%) y neurológico (9%).

La mortalidad en la UCIP de los pacientes del estudio fue del 7.7%. La frecuencia de Infección asociada al cuidado de la salud y falla multiorgánica fue de 6.4% y 35.3%, respectivamente. El 79.5% de los pacientes ameritó Ventilación Mecánica con una mediana de los días en ventilación de 6 días (RIC 2;9 días). La mediana de los días de estancia en la UCI fue 8 días (RIC: 4;11 días).

La media de la Hemoglobina de ingreso fue de 9.2 g/dl +/- 2.2 g/dl y la mediana de la hemoglobina de egreso fue de 9.5 g/dl (RIC: 8.7;10.6 g/dl). En aquellos pacientes transfundidos, la mediana de la hemoglobina previa a la transfusión fue de 7.5 g/dl (RIC: 6.9;8.0 g/dl). De éstos, 5 pacientes (6.5%) presentaron una reacción adversa a la transfusión, siendo las mismas: fiebre (3.9%), rash (1.3%) y sobrecarga hídrica (1.3%). El 81.8% recibió sólo una transfusión de GRE. El motivo de transfusión fue anemia en el 87% de los pacientes.

No hubo diferencia en el sexo, edad, tipo de admisión y gravedad de los pacientes según el Índice Pediátrico de Mortalidad entre los pacientes transfundidos y no transfundidos, sin embargo la diferencia fue significativa entre los grupos en cuanto a la hemoglobina de ingreso y cantidad de sangre extraída (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de variables entre pacientes que recibieron transfusión de glóbulos rojos empacados y aquellos no transfundidos.

| Variable | Transfundidos (n=77) | No transfundidos (n=79) | Valor p |
|---|-------------------------|----------------------------|---------|
| Edad < 5 años, n (%) | 60(77.9) | 56(70.9) | 0.314 |
| Sexo masculino, n (%) | 49(63.6) | 44 (55.7) | 0.312 |
| Tipo de admisión, n(%) | | | |
| Médica | 65(84.4) | 64(81) | 0.574 |
| Quirúrgica | 12(15.6) | 15(19) | |
| Hb ingreso, media(DE) | 9.31(2.24) | 10.53 (1.69) | 0.000* |
| Cantidad sangre extraída, mediana (RIC) | 16 (9.1-26.5) | 8 (5.1-12.9) | 0.000** |
| PIM-2, mediana (RIC) | 2 (1.1-5.5) | 2.1 (0.9-6.3) | 0.788** |

PIM-2: Índice Pediátrico de Mortalidad

* Comparación de medias con prueba t de student

**Comparación de medianas con la Prueba de Mann-Whitney.

Las variables categóricas fueron analizadas con χ^2 de Pearson.

Se realizó un análisis bivariado de las variables desenlace según la exposición o no a transfusión de GRE. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para mortalidad, estancia, falla multiorgánica y días de ventilación mecánica (tabla 2).

Tabla 2. Desenlaces primarios y secundarios en los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a Transfusión de Glóbulos Rojos.

| Variable | Transfundidos (n=77) | No transfundidos (n=79) | RR (IC 95%) | Valor p |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| Mortalidad, n (%) | 10(12.9) | 2 (2.53) | 5.74 (1.21-27.15) | 0.014 |
| IACS, n (%) | 8(10.4) | 2 (2.53) | 4.46 (0.917-21.741) | 0.055* |
| Estancia, mediana (Rango) | 8 (2-31) | 4 (2-31) | | 0.000** |
| V/M, n(%) | 55(83.3) | 52 (76.5) | 1.08 (0.91-1.29) | 0.322 |
| Días V/M, mediana (rango) | 6 (0-27) | 3 (0-31) | | 0.000** |
| FMO, n (%) | 44(57.1) | 11 (13.9) | 8.24 (3.77-17.99) | 0.000 |

IACS: Infección asociada al cuidado de la salud; V/M: Ventilación mecánica; FMO: falla multiorgánica
* Prueba exacta de Fisher. **: Comparación de medianas con la Prueba de Mann-Whitney. El resto de las variables categóricas fueron analizadas con χ^2 de Pearson.

Calculamos el Riesgo atribuible a las transfusiones de glóbulos rojos para los desenlaces primarios y secundarios. De cada mil niños críticamente enfermos que reciben transfusión de glóbulos rojos, 104 mueren debido al hecho de ser transfundidos. De cada mil niños críticamente enfermos que reciben transfusión de glóbulos rojos, 78 y 432 niños desarrollan una infección asociada al cuidado de la salud y falla multiorgánica respectivamente debido a la transfusión.

Se realizó un análisis de regresión logística para la asociación entre transfusión y mortalidad (desenlace primario), y la asociación con falla multiorgánica ajustándolo por las variables cantidad de sangre extraída y hemoglobina de ingreso. En este análisis multivariado se encontró asociación estadísticamente significativa para mortalidad y transfusión de glóbulos rojos. La mortalidad en los pacientes transfundidos fue 11 veces la mortalidad en los no transfundidos al ajustarlo por las variables mencionadas. (tabla 3)

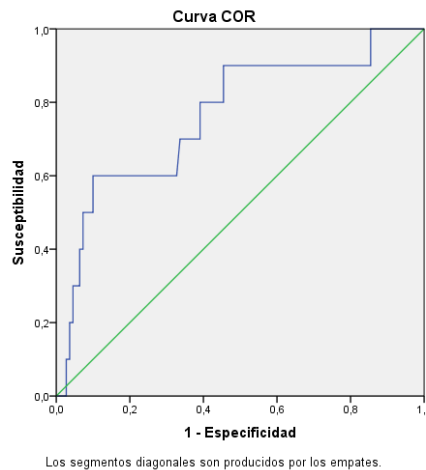
Tabla 3. Resultado del análisis de regresión logística en la asociación entre la transfusión de glóbulos rojos empacados y mortalidad. Los ajustes fueron hechos por las variables hemoglobina de ingreso y cantidad de sangre extraída.

| Variable | OR | IC 95% | Valor de p |
|-----------------------------|--------|--------------|------------|
| Hb ingreso | 1.138 | 0.830-1.559 | 0.423 |
| Cantidad de sangre extraída | 1.015 | 0.971-1.061 | 0.650 |
| Transfusión de GRE | 10.830 | 1.240-94.335 | 0.031 |

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer- Lemeshow para el modelo completo, prueba χ^2 7.795 con 8 grados de libertad, $p= 0.454$.

El modelo de regresión logística tiene una buena discriminación ya que el área bajo la curva ROC es del 76% (figura 1). Además el modelo es perfecto, con una buena calibración según Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Sin embargo este modelo no sirve como un modelo predictor ya que sólo el 16.2 % de la variabilidad de la mortalidad se explica por este modelo. Es necesario buscar otras variables que pudieran aumentar esta variabilidad.

Figura 1. Curva ROC que muestra la discriminación del modelo para el desenlace mortalidad.



Para el análisis multivariado de falla multiorgánica con transfusión de glóbulos rojos ajustado por las mismas variables se encontró asociación estadísticamente significativa. La frecuencia de falla multiorgánica en los pacientes transfundidos fue 7 veces la frecuencia en los no transfundidos al ajustarlo por edad, cantidad de sangre extraída y hemoglobina de ingreso (tabla 4).

Tabla 4. Resultado del análisis de regresión logística en la asociación entre la transfusión de glóbulos rojos empacados y falla multiorgánica.

| Variable | OR | IC 95% | Valor de p |
|-----------------------------|-------|--------------|------------|
| Hb ingreso | 1.090 | 0.889-1.335 | 0.408 |
| Cantidad de sangre extraída | 1.088 | 1.034-1.145 | 0.001 |
| Transfusión de GRE | 7.087 | 2.723-18.448 | 0.000 |

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer- Lemeshow para el modelo completo, prueba χ^2 4.233 con 8 grados de libertad, $p= 0.835$.

11. Discusión

El porcentaje de pacientes que desarrolló anemia luego de entrar a la UCIP fue de 49.4% similar al 41% reportado por Bateman y cols. (17). La incidencia de anemia en la UCIP en el periodo de estudio corresponde a 20% (134/667) similar a lo descrito en la literatura que oscila entre 30-40% (1,2).

A pesar que estudios previos demuestran que se pueden tolerar niveles de hemoglobina hasta de 7 g/dl en las unidades de cuidados intensivos Pediátricos, 71% de los pacientes siguen siendo transfundidos con hemoglobina mayor de 7. En el estudio de Valentine y cols. donde comparan datos del año 2006 vs 2010, se encontró que la mediana de hemoglobina previa a la transfusión de glóbulos rojos ha disminuido de 8 g/dl (RIC 7.3, 8.6 g/dL) a 7.3 g/dl (RIC 6.8, 7.9 g/dL) (18); muy similar a nuestro estudio en el que la mediana de la hemoglobina previa a transfusión fue 7.5 g/dl (RIC 6.9;8 g/dl).

De los eventos adversos asociados a transfusiones predominó la fiebre (3.9%) menor al 6.8% descrito en la literatura (7), y la sobrecarga hídrica (1,3%) similar al 1% descrito por Parker y cols. (19). Los motivos de transfusión más comunes son hemoglobina baja en 41.6%, desconocido en 16.8% y sangrados en 16.4% (20) que difiere de lo encontrado en nuestro estudio donde la anemia era el motivo más frecuente (87%).

Nuestros pacientes fueron similares en cuanto a la gravedad de su condición evaluado por el índice pediátrico de mortalidad (PIM), a diferencia de otros estudios. A pesar de que nuestra muestra es relativamente pequeña, la fuerza de la asociación es grande principalmente para mortalidad y transfusión. El análisis de regresión logística multivariado encontró asociación de transfusión de glóbulos rojos y mortalidad independientemente de otras variables (OR= 10.83 IC: 1.240-94.335), similar a lo encontrado en el estudio de Kneyber y colaboradores (OR=9.9, IC : 1.28–77.15) (8), aunque en nuestro estudio es necesario interpretar estos resultados con sumo cuidado debido al tamaño de la muestra. Este modelo de regresión no contiene las variables

suficientes para lograr ser un modelo predictor de mortalidad por lo que sería necesario incluir otras variables en busca de éste.

A diferencia del estudio de White y colaboradores que encontró asociación de transfusión de glóbulos rojos con infección asociada al cuidado de la salud con un OR de 3.72 (6), nuestro estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre esas variables.

La mejor medida profiláctica para evitar la anemia es limitar las extracciones de sangre (21) sin embargo nuestro estudio no nos permite evaluar si existe asociación entre la cantidad de sangre extraída y el desarrollo de anemia. Se han descrito algunos determinantes para decidir un primer evento transfusional como edad menor a 12 meses, cardiopatía congénita, bajos niveles de hemoglobina, severidad de la enfermedad y alguna disfunción de órganos (22); lo que puede ser motivo de nuevos protocolos que evalúen la necesidad y el beneficio de la transfusión de glóbulos rojos independientemente del nivel de hemoglobina.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño de muestra. A pesar de haber encontrado diferencia en la morbimortalidad de los grupos, se debería aumentar el número de pacientes para evaluar si las diferencias siguen siendo significativas y existe asociación con la transfusión de glóbulos rojos.

12. Conclusiones

Las transfusiones de glóbulos rojos se asocian con un aumento en la Mortalidad y en el desarrollo de falla multiorgánica en los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. La estancia en la UCI y el tiempo de Ventilación Mecánica fue mayor en los niños que recibieron transfusión de glóbulos rojos.

No existe una cifra exacta como criterio para decidir o no una transfusión pero consideramos que el valor de anemia tolerable cada vez va a ser menor.

Recomendamos la valoración adecuada y muy buen criterio clínico al momento de decidir si ofrecer una transfusión de glóbulos rojos. Es importante mencionar que la finalidad de la transfusión en cuidado crítico es mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos y que dentro de las variables que podemos manipular para lograrlo están la hemoglobina pero también el gasto cardíaco del paciente. Como todas las medidas terapéuticas es necesario considerar la que menos efectos secundarios pueda traer para el paciente. El analizar estas variables y su asociación con desenlaces también debe ser tema de estudios posteriores.

13. Bibliografía

1. Bateman S, Lacroix J, Boven K, Forbes P, et al. Anemia, Blood Loss, and Blood Transfusions in North American Children in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:26-33.
2. Lacroix J, Luban N, Wong E. Blood products in the PICU. En *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4ª Ed. 2008. pág 584.
3. Morris KP, Naqvi n, Davies P, et al. A new formula for blood transfusion volumen in the critically ill. *Arch Dis Child* 2005;90:724-8.
4. Nishiyama T, Hanakoa K. Hemolysis in stored red blood cell concentrates: Modulation by haptoglobin or ulinastatin, a protease inhibitor. *Crit Care Med* 2001;1979-82.
5. Lacroix, J., Hébert, P., Hutchinson, J., Hume, H. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N Engl J Med* 2007; 356;16:1609-19.
6. White M, Barron J, Gornbein J, Lin J. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11;4:464-68.
7. Istaphanous G, Wheeler D, Lisco S, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: A narrative review. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12;2:174-183.

8. Kneyber, M., Hersi, M., Twisk, J., Markhost, D. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med* 2007; 33:1414-1422.
9. Sayah, D., Looney, M., Toy, P. Transfusion Reactions: Newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012; 28: 363-72.
10. Toy P., Popovsky MA., Abraham E., et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33 (4):721-26.
11. Gauvin F., Spinella P., Lacroix J., Choker G., et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010; 50:1902-13.
12. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [consultado: 7 de octubre de 2012]. Disponible en: (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
13. Forero J. Síndrome de Disfunción orgánica múltiple, en López-Herce Cid J. y colaboradores. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 3ª Ed. 2009: 365-69.
14. Slater A., Shann F., Pearson G. A revised version of the paediatric index of mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29:278-85.
15. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation [Internet]. Scoring systems for ICU and surgical patients: PIM 2 (Paediatric Index of Mortality). [consultado: junio de 2013 a abril de 2014]. Disponible en: (<http://www.sfar.org/scores2/pim22.html>)

16. Pardo, R. Terapia transfusional en niños críticamente enfermos. Cuidado Intensivo Pediátrico y Neonatal. Editores: Jaime Forero, Jairo Alarcón, Gabriel Cassalet. Cali, Colombia. 2005
17. Sloniewsky D. Anemia and Transfusion in Critically Ill Pediatric Patients A Review of Etiology, Management, and Outcomes. *Crit Care Clin* 2013; 29:301–317.
18. Valentine S., Lightdale J., Tran Ch., Jiang H., Sloan S., Kleinman M., Randolph A. Assessment of Hemoglobin Threshold for Packed RBC Transfusion in a Medical-Surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:e89–e94.
19. Parker R. Transfusion in Critically Ill Children: Indications, Risks, and Challenges. *Crit Care Med* 2014; 42:675–690.
20. Secher E.L., Stensballe J., A. Afshari A. Transfusion in critically ill children: an ongoing Dilema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 684–691)
21. Demaret P., Loeckx I., Mulder A., Devos P., Lebrun F. Anemia in the critically ill child and adult: a narrative review. *Rev Med Liege*. 2014; 69(1):26-34.
22. Demaret P., Tucci M., Ducruet Th., Trottier H., Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children. *TRANSFUSION* 2014;54:365-375.

14. Anexos

Anexo A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Historia Clínica: _____

Edad: ____ años ____ meses

Género: M____ F____

Diagnóstico:

Respiratorio____ Cardiovascular____ Metabólico____ Renal____ Infeccioso____

Hematológico:____ Neurológico:____ Trauma:____ Intoxicación:____

Gastrointestinal:____

Hemoglobina al ingreso: ____ mg/dl

Hemoglobina previa transfusión: ____ mg/dl

Hemoglobina al egreso: ____ mg/dl

Cantidad de sangre extraída durante hospitalización en UCI: ____ CC

Indicación de transfusión: Anemia____ Sangrado:____ Choque:____ Hipoxemia:____

Número de transfusiones: _____

Temperatura pretransfusión: ____ °C

Temperatura post-transfusión: ____ °C

Reacción adversa a la transfusión

Ninguna:____ Fiebre:____ Hemólisis:____ Sobrecarga hídrica:____

Lesión pulmonar aguda:____ Desequilibrio electrolítico:____ Infecciones:____

Infección asociada al cuidado de la salud

Ninguna:____ Urinaria:____ Asociada a catéter:____ Neumonía:____

Mortalidad: Sí____ No____

Tiempo de estancia en la unidad: ____ días

Índice pediátrico de mortalidad: ____ PIM

Falla orgánica multisistémica: Sí____ No____

Ventilación mecánica: Sí____ No____

Tiempo en ventilación mecánica: ____ días

Anexo B

ÍNDICE PEDIÁTRICO DE MORTALIDAD

| PIM 2 | PACIENTE : | FECHA INT. |
|--|--|------------|
| 1 – Presión sistólica # (en mmHg) | Desconocida = 120 <i>Registrar 0 si el paciente está en paro cardíaco, y 30 si esta shock o está tan baja que no puede ser medida</i> | |
| 2 – Respuesta pupilar a la luz € | > de 3 mm v fijas = 1; Desconocido u otros = 0 <i>Es usada como índice de función cerebral, no registrar un hallazgo como anormal si es por drogas, toxinas, o injuria local.</i> | |
| 3 – PaO2 mmHg * | Desconocido = 0 <i>Concomitante a la Fi O2 (no con mascara)</i> | |
| 4 – Fi O2 * | Desconocido = 0 <i>Al mismo tiempo que la PaO2 si el oxígeno esta con TET o halo expresada de 0 a 1. (no porcentaje) ej.0.60</i> | |
| 5 – Exceso de bases en sangre arterial o capilar | Desconocido = 0 | |
| 6 – Asistencia respiratoria mecánica durante la primera hora de internación en UCIP* | Si = 1 No = 0 <i>Incluye CIPAP nasal o en máscara y en BiPAP.</i> | |
| 7 – Admisión electiva a UCIP para monitoreo, procedimiento, revisión de ventilación mecánica, postoperatorio cirugía electiva. € | Si = 1 No = 0 <i>Es considerada electiva cuando se puede posponer por más de 6 hs sin provocar efectos adversos.</i> | |
| 8 – Internación para recuperación de cirugía o procedimiento como razón principal para la admisión en UCIP § | Si = 1 No = 0 | |
| 9 – Admisión luego de un bypass cardíaco μ | Si = 1 No = 0 | |
| 10 – Diagnóstico de alto riesgo conocido de alguna de las siguientes patologías | Si = 1 No = 0 <i>(1) Paro cardíaco previo a la admisión en UCIP¶ (2) Severa inmunodeficiencia combinada (3) Leucemia / Linfoma después de la primera inducción (4) ζ Hemorragia cerebral espontánea (5) Cardiomiopatía o Miocarditis (6) Síndrome de Hipoplasia de ventrículo izquierdo û (7) Infección por HIV (8) Fallo Hepático como principal razón para la admisión en UCIPk (9) Desorden neurodegenerativo η</i> | |
| 11 – Diagnóstico de bajo riesgo como causa principal de ingreso. | Si=1 No=0 En caso de dudas = 0 <i>(1) Asma (2) Bronquiolitis ð (3) Crup (4) Apnea obstructiva del sueño ò (5) Cetoacidosis diabética</i> | |

Para calcular el riesgo de mortalidad se utiliza la siguiente ecuación.

$$\begin{aligned}
 \text{PIM2} = & (0,01395 * (\text{abs. (TAS-120)})) + (3,0791 * \text{reacción pupilar}) + (0,2888 * \\
 & (100 * \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2)) + (0,104 * (\text{abs. (exceso de bases)})) + (1,3352 * \text{ARM en la primera hora}) - \\
 & (0,9282 * \text{admisión electiva}) - (1,0244 * \text{recuperación cirugía o procedimiento}) + \\
 & (0,7507 * \text{recuperación cirugía cardiovascular con bomba}) + (1,6829 * \text{diagnóstico de alto riesgo}) - (1,577 * \\
 & \text{diagnostico de bajo riesgo}) - 4,8841
 \end{aligned}$$

El cálculo se realizará utilizando el siguiente vínculo: <http://www.sfar.org/scores2/pim22.html>.

Anexo C

| DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE |
|---|
| <p>1. CARDIOVASCULAR A pesar de la administración de bolo de líquidos endovenosos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 Hora:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipotensión <Percentil 5 para la edad o TAS <2 DS para la edad O• Necesidad de medicamento vasoactivo para mantener TA en rango normal (dopamina > 5mcg/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis)• Dos de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">• Acidosis metabólica inexplicada. Déficit de base > 5,0 mEq/L• Aumento del lactato arterial >2 veces el rango normal• Oliguria (<0,5 ml/kg/h)• Llenado capilar prolongado (>5segundos)• Gap de temperatura > 3°C |
| <p>2. RESPIRATORIO</p> <ul style="list-style-type: none">• PaO₂/FiO₂ < 300 en ausencia de enfermedad cardiaca cianósante o enfermedad pulmonar preexistente O• PaCO₂ > 65 torr o 20 mmHg sobre el PaCO₂ basal O• Necesidad de FiO₂ >50% para mantener saturación de oxígeno $\geq 92\%$ O• Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva |
| <p>3. NEUROLOGICO</p> <ul style="list-style-type: none">• Escala de coma de Glasgow ≤ 11 O• Cambios agudos en el estado mental con disminución de la escala de coma de Glasgow ≥ 3 |
| <p>4. HEMATOLOGICO</p> <ul style="list-style-type: none">• Conteo de plaquetas <80.000/mm³ o una disminución de 50% del valor mas alto encontrado del valor de las plaquetas en los últimos 3 días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos) O• Radio internacional normalizado >2 |
| <p>5. RENAL</p> <ul style="list-style-type: none">• Creatinina sérica ≥ 2 veces el límite superior normal para la edad o el incremento de 2 veces el valor basal de creatinina. |
| <p>6. HEPATICO</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no aplicable para recién nacido) O• ALT 2 veces mayor del límite para la edad |

Anexo D

CRITERIOS DE INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER

Bacteremia confirmada por laboratorio dentro de las 48 horas siguientes a la colocación de una línea central que no cumpla criterios de infección en otro sitio.

• **CRITERIO 1:** Uno o más hemocultivos positivos con germen conocido (no patógeno de piel) que no se relaciona con infección en otro sitio.

• **CRITERIO 2:** El paciente tiene al menos uno de los siguientes signos y síntomas:

-Fiebre, escalofrío o hipotensión y

-Resultados de laboratorio de infección que no puedan ser explicados por infección en otro sitio y

-Contaminantes comunes de la piel (difteroides, bacillus, estafilococo coagulasa negativo, estreptococo viridans, aerococos, propionebacterium) son positivos en 2 o más cultivos en ocasiones separadas (máximo 2 días uno del otro)

• **CRITERIO 3:** Paciente menor de un año con al menos alguno de los siguientes:

-Fiebre, hipotermia, apnea o bradicardia

-Resultados de laboratorio de infección que no puedan ser explicados por infección en otro sitio y

-Contaminantes comunes de la piel (difteroides, bacillus, estafilococo coagulasa negativo, estreptococo viridans, aerococos, propionebacterium) son positivos en 2 o más cultivos en ocasiones separadas (máximo 2 días uno del otro)

Anexo E

CRITERIOS DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR

Ventilación mecánica mayor o igual a 48 horas y signos clínicos, radiológicos, laboratorio

a. Radiológicos: 2 o más radiografías con al menos:

- Infiltrados persistentes nuevos o progresando
- Consolidación
- Cavitación
- Pneumatoceles
- En paciente sin patología cardíaca o pulmonar previa una radiografía es suficiente

b. Síntomas-Signos-Laboratorios:

* Menor o igual a 1 año:

- Empeoramiento del intercambio de gases: disminución en la saturación de O₂, aumento de los requerimientos de O₂, aumento de los parámetros ventilatorios. Y al menos 3 de los siguientes:
 - Temperatura inestable o de causa desconocida
 - Leucopenia (< 4000) o leucocitosis (>15000) o desviación a la izquierda (> 10% de bandas) Inicio de secreciones purulentas, cambios en las características de las secreciones anteriores, aumento de las secreciones o aumento de los requerimientos de succión.
 - Apnea, taquipnea, aleteo nasal, retracciones de la pared torácica, quejido.
 - Sibilancias, roncus o crepitos
 - Tos
 - Bradicardia (FC < 100) o taquicardia (FC > 170)

* Niños de 1-12 años:

- Al menos 3 de los siguientes:
 - Fiebre (> 38c) o hipotermia (< 36,5c)
 - Leucopenia (< 4000) o leucocitosis (> 15000)
 - Inicio de secreciones purulentas, cambios en las características de las secreciones anteriores, aumento de las secreciones o aumento de los requerimientos de succión.
 - Inicio o empeoramiento de la tos, apnea, taquipnea o disnea
 - Crepitos o sonidos bronquiales
 - Empeoramiento del intercambio de gases: disminución en la saturación de O₂, aumento de los requerimientos de O₂, aumento de los parámetros ventilatorios

c. Otros laboratorios: lo anterior más:

- Hemocultivos positivos no relacionados con otra fuente de infección
- Cultivo positivo de líquido pleural
- Cultivo cuantitativo positivo de secreción traqueal mínimamente contaminada (BAL o cepillado protegido)
- Gram de BAL con >5% de bacterias intracelulares
- Examen histopatológico que muestre al menos uno:
 - Abscesos o focos de infección que muestren intensa infiltración de PMN en bronquios o alveolos
 - Cultivo positivo de tejido pulmonar o evidencia de que el parénquima pulmonar está invadido por hongos, hifas o pseudohifas

Anexo F

| CRITERIOS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS |
|---|
|---|

| |
|--|
| <p>Infección del tracto urinario comprobada o bacteriuria asintomática dentro de las 48 horas iniciales de colocada una sonda vesical.</p> |
|--|

Criterios:

*Sonda vesical al momento de recolectar la muestra asociada a alguno de los siguientes síntomas (sin otra causa) fiebre, dolor suprapúbico, dolor lumbar y urocultivo positivo con > 10 a la 5 UFC con un solo germen.

- Muestra para urocultivo tomada en las primeras 48 horas de retirada la sonda vesical asociada a uno de los siguientes síntomas (sin otra causa) fiebre, aumento de la frecuencia, disuria, dolor suprapúbico o lumbar y urocultivo positivo con > 10 a la 5 UFC con un solo germen.

- En menores de 1 año con o sin sonda vesical en el momento, al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre, hipotermia, apnea, bradicardia, letargia o vómito y un urocultivo positivo con más de 10 a la 5 UFC con un germen o parcial de orina con estearasas leucocitarias y/o nitritos positivos, piuria o tinción de gram positiva y urocultivo positivo > 10 a la 3 UFC y < 10 a la 5 UFC con un germen.

- Para el diagnóstico de bacteriuria asintomática es aquel paciente sin síntomas (fiebre, bradicardia, hipotermia, vomito, letargia, apneas) con urocultivos positivos.

Anexo G



Bogotá, Enero 7 de 2014

Doctores:

Montserrat Cristina Tello Barceló

M.D. Estudiante de la Especialización de Epidemiología
Universidad del Rosario

Rosalba Pardo

M.D. Pediatra Intensivista
Clínica Infantil Colsubsidio

En reunión ordinaria del Comité de Bioética según el *acta número 107* del día 21 de Mayo de 2013, se evaluó el proyecto de investigación "Morbimortalidad asociada a transfusiones de glóbulos rojos en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Infantil Colsubsidio entre febrero a diciembre de 2013", presentado como proyecto de investigación.

En la reunión se determinó lo siguiente:

- El trabajo tiene un adecuado diseño metodológico.
- No representa riesgos para la población estudiada.
- Es beneficioso tanto para pacientes como para los servicios de salud.
- Se ha hecho explícito un compromiso de confidencialidad sobre la información de los pacientes.
- Cumple con requisitos metodológicos, al igual que de pertinencia y viabilidad

Por lo anterior el comité da el aval para la realización del trabajo en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Clínica Infantil Colsubsidio.

Les deseamos muchos éxitos en la elaboración de la investigación propuesta, estaremos atentos para prestarle la colaboración que deseen, esperando que una vez concluido el estudio presente una copia del trabajo a esta oficina.

Les recordamos su compromiso de dar créditos –en el informe final y en las publicaciones que sobre el mismo se realicen– al Centro de Investigación en Salud.

Ana Isabel Rosselli

Presidente del comité de bioética (e).

Copia: CINCO, archivos del comité