

Revista Argentina de Transfusión

Vol. XXXIII
2007

N° 3-4

aahi 35 años

Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología

Lavalleja 1214 (C1414DTZ) Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina
Tel/Fax: (54-11) 4771-2501 - Líneas rotativas - E-mail: aahi@aahi.org.ar

Sumario

- 193** Editorial
Guías Nacionales
Marcos Andrés Bujas
- 195** Guías Nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes
- 199** 1. Introducción y método
- 205** 2. Recomendaciones para la transfusión de concentrado de glóbulos rojos (CGR)
- 233** 3. Recomendaciones para el uso de concentrados de plaquetas (CP)
- 247** 4. Recomendaciones para el uso del plasma fresco congelado (PFC)
- 257** 5. Recomendaciones para la utilización de sangre autóloga
- 269** 6. Recomendaciones para el uso de componentes irradiados
- 277** 7. Recomendaciones para la leucorreducción de componentes celulares
- 285** 8. Anexos

Contents

- 193** Editorial
National Guidelines
Marcos Andrés Bujas
- 195** National Clinical Guidelines for the Appropriate Use of Blood and Blood Components
- 199** 1. Introduction and Methods
- 205** 2. Recommendations for the Use of Red Blood Cells
- 233** 3. Recommendations for the Use of Fresh Frozen Plasma
- 247** 4. Recommendations for the Use of Platelet Concentrates
- 257** 5. Recommendations for the Use of Autologous Blood
- 269** 6. Recommendations for the Use Irradiated Blood Components
- 277** 7. Recommendations for the Use of Leucorreduced Blood Components
- 285** 8. Annexes



Staff

Secretario de Publicaciones: Dr. Marcos Andrés Bujas

Comité de Redacción: Dra. Ana María Pozzi, Dr. Horacio J. Salamone, Dr. Gustavo Duarte

Corresponsales Nacionales: Salvador S. Minolo (*Prov. de Córdoba*), Rafael Fernández Carrillo (*Prov. de Corrientes*), Nancy Dahne (*Prov. de Chaco*), Guillermo Oscar Manera (*Prov. de Chubut*), Pedro Negri Aranguren (*Prov. de Entre Ríos*), Antonio Romero Ríos (*Prov. de Jujuy*), Juan Carlos Marchena (*Prov. de La Pampa*), Ana María Pozzi (*La Plata, Prov. de Bs. As.*), Martha Romero Ríos (*Prov. de Mendoza*), Ricardo Niborski (*Prov. de Río Negro*), Martín de la Arena (*Prov. de Salta*), Héctor A. Farina (*Prov. de San Juan*), Elsie Mitchell (*Prov. de Santa Fe*), Dino R. Cucchiarelli (*Prov. de Santa Cruz*), Edgard Bouzon (*Prov. de Santiago del Estero*), Hugo Enrique Medici (*Prov. de Tucumán*).

Corresponsales Extranjeros: F. Weinauer (*Alemania*), Romeu Ibrahim de Carvalho (*Brasil*), Jaime Pereira (*Chile*), Marcela García Gutiérrez (*Colombia*), Alfonso Duran Forn (*Costa Rica*), José M. Ballester Santovenia (*Cuba*), María Dolores Nieto Gallegos (*Ecuador*), Luz María Barbolla (*España*), Benjamín Lichtiger (*Estados Unidos*), Marcela Contreras (*Gran Bretaña*), Zarín S. Bharucha (*India*), Claudio Velati (*Italia*), Juan-Clude Faber (*Luxemburgo*), Yasmín Ayob (*Malasia*), Antonio Marín López (*México*), Paul Ssenyonga (*Uganda*), Andrés Bico Uribe (*Uruguay*), D. A. Mvere (*Zimbawe*).

Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología

Personería Jurídica IGPJ N° 256 - Miembro Institucional de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB). Miembro Institucional de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (SITS).

Comisión Directiva - Año 2007: *Presidente:* Dr. Luis Alberto Carreras Vescio - *Vicepresidente:* Dr. Oscar Rabinovich - *Secretaria General:* Dra. Elida Di Ciaccio - *Tesorero:* Dr. Ewald Schmee - *Protesorero:* Dr. Edgardo Norberto Duarte - *Secretario Científico:* Dr. Horacio Salamone - *Secretaria de Actas:* Dra. Silvia Bartolomeo - *Secretaria de Asuntos Internacionales:* Dra. Ana del Pozo - *Secretaria de Asuntos Profesionales:* Dra. Patricia Epstein - *Secretario de Prensa y Relaciones Públicas:* Dr. Fabián Romano - *Secretario de Publicaciones:* Dr. Marcos Andrés Bujas - *Vocales Titulares:* Dr. Martín Cerdá, Dra. Silvina Kuperman - *Vocales Titulares por el Interior:* Dr. Ricardo Niborski, Dr. Enrique Acosta - *Vocales Suplentes:* Dra. Gloria Góngora Falero, Dra. Gabriela Míguez - *Comité de Ética:* Dr. Luis Alberto Carreras Vescio, Dr. Miguel de Tezanos Pinto, Dra. Cristina Bethencourt, Dra. María Florencia Ralli - *Asesora Legal:* Dra. María Florencia Ralli

Publicación oficial de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología

La Revista Argentina de Transfusión se distribuye gratuitamente a los Miembros de la AAHI.

Imprimió: Artes Gráficas Andi



Editorial: Guías Nacionales

Marcos Andrés Bujas

La única fuente de obtención de sangre es el ser humano, por lo cual la misma debe emplearse en condiciones de equidad, raciocinio e igualdad, de este modo la disponibilidad de la misma y sus componentes se transforman en una problemática de orden público e interés nacional dada su calidad de irremplazable y necesaria.

La búsqueda permanente de la reducción de los riesgos de transmisión de infecciones por transfusión y la posibilidad de garantizar la disponibilidad y oportunidad en la entrega de unidades, está basada en la donación voluntaria de sangre, que surge de la fuente limitada de su obtención que son las personas sanas.

La confianza en las instituciones respecto al uso adecuado de la sangre donada, resulta de varios aspectos a analizar:

- *La promoción intersectorial como un valor humano y como una responsabilidad social del ser humano cuyo aprendizaje debe efectuarse a temprana edad.*
- *El establecimiento de una conciencia clara de la necesidad permanente de la donación y no como respuesta asociada a urgencias y desastres*
- *La creación de parámetros que indiquen rotundamente que el proceso de donación no afecta ni físicamente ni mentalmente la integridad del dador, dando garantía de calidad y subrayando el carácter repetitivo y periódico del mismo.*

Este sistema estratégico está diseñado para fortalecer la seguridad, autosuficiencia y calidad de los componentes sanguíneos respaldados en la legislación constitucional y reglamentaria.

Por último los médicos deben ajustar sus actos a los principios científicos y éticos que orientan sus prácticas, asumiendo la obligación de conducirse con diligencia y prudencia para alcanzar el fin mayor de sus actividades, la salud del paciente.

Si bien todos estos temas son aplicados en forma eficiente por especialistas en Medicina Transfusional, en nuestro país no existían hasta hace poco, guías que indiquen como utilizar la sangre y sus componentes basados en evidencias médicas y claros criterios fisiológicos, clínicos y de laboratorio.

Este vacío que se observaba en nuestra especialidad fue claramente percibido por las Doctoras Ana del Pozo y Silvina Kuperman que con el patrocinio de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología y el Plan Nacional de Sangre, en la persona de la Doctora Mabel Maschio, elaboraron, coordinaron, editaron y realizaron el asesoramiento metodológico de las "Guías nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes". Junto a las Dras. del Pozo y Kuperman intervinieron destacados especialistas en Hemoterapia, Hematología, Pediatría, Anestesiología, Neonatología, Terapistas intensivos y Ginecólogos, con la revisión externa de los Doctores Marcela Contreras y Benjamín Lichtiger, produciendo un material de inmenso valor científico y práctico que permitirá un ejercicio pleno de la Medicina Transfusional en todo el ámbito nacional.

Es un orgullo para la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología, en su 35 cumpleaños y para la Revista Argentina de Transfusión ser vehículo de difusión de tan trascendente hecho científico.

Marcos Andrés Bujas



Guías nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes

Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología
Plan Nacional de Sangre del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación

Equipo de trabajo

Coordinadora y Editora:

Dra. Ana del Pozo (*Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología*)

Asesora metodológica:

Dra. Silvina Kuperman (*Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología*)

Equipo multidisciplinario:

Dr. Ricardo Benzádon (*Sociedad Argentina de Hematología*)

Dr. José Fernández (*Sociedad Argentina de Hematología*)

Dra. Rut Kiman (*Sociedad Argentina de Pediatría*)

Dra. Dora Komar (*Sociedad Argentina de Anestesiología*)

Dr. Martín Buffa (*Sociedad Argentina de Anestesiología*)

Dra. Cecilia Rabassa (*Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología – Hospital de Pediatría JP Garrahan*)

Dra. Silvina Kuperman (*Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología*)

Dra. Ana del Pozo (*Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología*)

Dra. Mónica Quinteros (*Sociedad Argentina de Terapia Intensiva*)

Dr. Hugo Trevani (*Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia – Maternidad Ramón Sardá*)

Redactaron el presente documento:

Dra. Silvina Kuperman

Dra. Ana del Pozo

Dr. Ricardo Benzádon

Dr. José Fernández

Revisores Nacionales:

Dra. Beatriz Iparraguirre (*Médica Hematóloga - Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Hematología*)

Dra. Mariana Bonduel (*Médica Hematóloga Pediatra*)

Dr. Ricardo Illia (*Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia - SOGIBA*)

Revisores Externos:

Dra. Marcela Contreras (*Directora del Dto. de Diagnóstico, Investigación y Desarrollo del Centro Nacional de Transfusión de sangre del Reino Unido y ex Presidenta de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre*)

Dr. Benjamín Lichtiger (*Director Médico del Laboratorio Clínico y Jefe del Servicio de Medicina Transfusional y Banco de Sangre del Hospital M.D. Anderson. Houston, Texas, EE.UU.*)

La totalidad de los miembros del equipo ha declarado su imparcialidad en la formulación de las recomendaciones por no poseer intereses relacionados con sus actividades particulares.

El desarrollo de la presente guía no contó con subvenciones de ningún tipo.

Agradecimientos

A la Licenciada en bibliotecología Azucena Guerrero, por la capacitación brindada al equipo de trabajo en las estrategias de búsqueda bibliográfica.

A la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología

A todas las sociedades científicas participantes del proyecto.

Al Dr. José Ramiro Cruz, de la Organización Panamericana de la Salud, por su reconocimiento.

A la Dra. Mabel Maschio, por su permanente interés y apoyo otorgados desde el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.



1. INTRODUCCIÓN Y MÉTODO
2. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN DE
CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS (CGR)
3. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CONCENTRADOS
DE PLAQUETAS (CP)
4. RECOMENDACIONES PARA EL USO DEL PLASMA FRESCO
CONGELADO (PFC)
5. RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE SANGRE
AUTÓLOGA
6. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE COMPONENTES
IRRADIADOS
7. RECOMENDACIONES PARA LA LEUCORREDUCCIÓN DE
COMPONENTES CELULARES
8. ANEXOS

Introducción y método

Desde su lugar de responsabilidad en la transfusión de sangre la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología decidió enfrentar el desafío de llevar a cabo la tarea que iba a dar como resultado el presente documento. Al mismo tiempo, desde el Plan Nacional de Sangre había surgido una propuesta similar. Por ello decidimos convocar para trabajar multidisciplinariamente, junto con el Ministerio de Salud, a todas las sociedades científicas en las que la prescripción de sangre y sus componentes fuera una práctica rutinaria.

La elaboración de guías de práctica clínica es llevada a cabo en todo el mundo con la intención de ayudar a los médicos en la toma de decisiones sobre las intervenciones en los pacientes.

Cuando se toma la decisión de transfundir a un paciente deben balancearse los riesgos conocidos de la transfusión con la necesidad de proveer una adecuada oxigenación a los tejidos, teniendo en cuenta además que se va a utilizar un recurso que, en general, es escaso.

Para la Organización Mundial de la Salud la Transfusión de Sangre es parte clave de un sistema de salud moderno y, una de las responsabilidades de los programas nacionales de sangre es alentar y lograr que, a través del trabajo multidisciplinario de los médicos expertos en Medicina Transfusional locales y los que prescriben indicaciones de sangre y sus componentes, desarrollen guías clínicas para su uso apropiado.

Además de conseguir la mejor medida terapéutica para un paciente dado, basada ésta en la mejor evidencia científica, las guías tienen como propósito evitar la gran variabilidad que existe en las indicaciones médicas en muchas disciplinas, una de ellas la Medicina Transfusional. Si se consigue ese objetivo, se tendrá mayor certidumbre en los cálculos que se realicen sobre las necesidades de sangre para una institución, una jurisdicción y/o un país, sumado por supuesto al resto de la información epidemiológica necesaria para efectuar estas estimaciones.

La oportunidad para la provisión del componente adecuado, con calidad óptima, en la cantidad necesaria son principios fundamentales para alcanzar la mejor prestación de salud. Recientemente fue publicado un trabajo que muestra crudamente cómo en América Latina, la mortalidad materna está asociada a la insuficiencia de la donación de sangre y a su disponibilidad¹ lo cual obliga a reflexionar sobre el buen uso de un material biológico caro, en todos los sentidos, como es la sangre.

Desde el punto de vista legal, está ganando terreno la significación de la adhesión a este tipo de documentos – guías de práctica clínica – en todo el mundo. Algunas de las razones de su relevancia legal están dadas por la baja disponibilidad de recursos físicos y humanos, ante lo cual poseer una guía que se base en la mejor evidencia disponible y haga recomendaciones en base a ella, es una ayuda esencial para el médico que enfrenta el problema y no una limitación a su autonomía. La ley holandesa, por ejemplo establece que los estándares profesionales no están definidos por el médico en el nivel individual sino por la profesión médica.²

La transfusión de sangre y sus componentes sigue siendo el trasplante de tejido más común, y salva vidas cuando se producen hemorragias intraquirúrgicas, anemias severas crónicas y agudas, grandes traumas, cáncer, etc. Sin embargo, en lo que hace al uso de sangre y sus componentes, no están resueltos todos los problemas relacionados con su disponibilidad, altos costos, seguridad y lo apropiado de sus indicaciones, aspectos todos, que no son óptimos en nuestro país ni en el mundo entero, a pesar de los ingentes esfuerzos que continuamente se efectúan para cambiar esta situación.³

El desarrollo de estas guías fue llevado a cabo por un conjunto multidisciplinario, que representa a grupos nacionales – sociedades científicas, expertos individuales y autoridades de la salud pública – el que trabajó utilizando la revisión sistemática de la literatura universal, y realizó las recomendaciones basándose en el método que se describirá a continuación de esta introducción.

La búsqueda de la evidencia científica para cada afirmación fue el norte de nuestro trabajo, si bien hemos consultado otras guías internacionales, hemos analizado críticamente sus contenidos y a veces hemos adoptado decisiones diferentes a las de algunas de ellas. En muchos casos el nivel de evidencia logrado sólo pudo ser resultado de la opinión de expertos por la carencia de trabajos científicos apropiadamente diseñados, lo cual nos llevó a discutir largamente las decisiones tomadas.

Por otra parte fue indispensable adaptar las recomendaciones a la realidad de nuestro país, aunque sin resignar criterios básicos que hacen a la seguridad de los pacientes.

Hemos abordado todos los aspectos de la transfusión que consideramos de mayor importancia como son, el uso de los componentes más utilizados: concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas, crioprecipitado y plasma fresco congelado, el uso de sangre autóloga, la atención de pacientes objetores de la transfusión sanguínea y la aplicación de procedimientos como la leucorreducción o la irradiación de los productos celulares. La administración apropiada de la transfusión y los efectos adversos más frecuentes, las alternativas farmacológicas, así como la descripción de los procedimientos operativos para el predepósito de sangre autóloga, la hemodilución aguda normovolémica, la recuperación intraoperatoria de sangre, la atención de pacientes Testigos de Jehová, etc., se reunieron en el Capítulo 8 dedicado a Anexos, ya que se trata de aspectos cuya revisión no siguió el Método general de la Guía descripto a continuación de esta introducción.

Contamos con la revisión nacional – sociedades científicas participantes y especialistas de referencia del material que presentamos – lo que entendemos, hace a estas guías un producto verdaderamente representativo de una síntesis nacional en relación a la transfusión sanguínea.

Dejamos fuera de la discusión temas como los sustitutos de la sangre, la utilización de Proteína C, el uso de sangre fresca en el gran trauma y otros grandes temas cuya aplicación está bajo estudios experimentales prospectivos, cuyos resultados sólo estarán listos en por lo menos 3 ó 4 años, ya que no fue ese el propósito de este material.

En relación con las indicaciones de aféresis terapéuticas, existen recomendaciones basadas en evidencia científica publicadas en la literatura disponible, sin embargo consideramos que la metodología que aplicamos para confeccionar esta guía no nos permite transcribirlas. En su lugar corresponderá armar, para su elaboración, un nuevo comité integrado por expertos de las especialidades que indican y aplican esos procedimientos, a saber: hematología, neurología, medicina transfusional, nefrología, nutrición, etc.

Método

1. Destinatarios de la guía

Los destinatarios de este material son todos los que, de una u otra forma son parte del proceso de la transfusión:

- Médicos que evalúan al paciente y prescriben la transfusión
- Personal del Servicio de Hemoterapia que recibe la solicitud de la transfusión.
- Enfermeras y médicos que controlan la administración de la transfusión y la monitorean durante y después de su infusión.
- Directores de las instituciones de salud y autoridades de la salud pública

2. Responsables

- En el año 2003 quedó conformado el equipo multidisciplinario a través de una convocatoria y selección objetiva de profesionales provenientes de relevantes sociedades científicas, de acuerdo a un perfil determinado elaborado por la coordinación (experiencia clínica, experiencia relacionada con la práctica de la salud pública, epidemiología, evaluación de tecnologías sanitarias y habilidad para la lectura crítica de la evidencia científica).
- Se contó con la tarea de un asesor metodológico quien: diseñó y llevó a cabo un programa de capacitación inicial de todo el equipo para la adquisición de herramientas relacionadas con la búsqueda, identificación, y selección de la evidencia científica disponible. El asesor metodológico acompañó el proceso de búsqueda y selección de la literatura, la formulación de las tablas de evidencia y desarrollo de los grados de recomendación
- El equipo multidisciplinario participó de dos talleres iniciales para la adquisición del método para la revisión y análisis de la literatura científica. El proceso de elaboración de la guía y la discusión acerca de las recomendaciones se llevó a cabo a través de reuniones presenciales periódicas, comunicaciones telefónicas y vía correo electrónico.
- El documento inicial, fue sometido a una evaluación externa, conducida por profesionales independientes, expertos y referentes en el tema.

3. Selección, Revisión y Síntesis de la evidencia disponible

Para la formulación de las recomendaciones se analizaron críticamente las publicaciones científicas, en relación a su validez interna y externa siguiendo pasos secuenciales^{4,5,6,7,8} que se describen a continuación:

1. Formulación de la pregunta, para la que se tuvieron en cuenta los 4 componentes de la misma:
 - Paciente (población a la que se aplicarán los resultados).
 - Intervención (transfusión de un componente de la sangre).
 - Comparación de la intervención (por ejemplo comparación de la transfusión de glóbulos rojos con distintos niveles de hemoglobina).
 - Evento o resultado a evaluar. (días de estadía en el hospital, eventos cardiovasculares, infección intrahospitalaria, etc.)
2. Búsqueda de la evidencia científica:
 - Se utilizó una estrategia de búsqueda previamente definida.
 - Las bases de datos consultadas fueron PubMed/ Medline y Cochrane Library. Se tuvieron en cuenta también publicaciones originales y relevantes pertenecientes al ámbito local, editadas en las revistas de las asociaciones y sociedades científicas.
 - Para estandarizar el uso del lenguaje y unificar las diferencias de terminología de conceptos únicos, se utilizaron operadores booleanos y términos MeSH.

4. Evaluación crítica de la evidencia disponible

La intención primaria fue identificar meta análisis y ensayos clínicos aleatorizados, reconociendo que las mejores certezas científicas se desprenden de los mismos. Sin embargo, y especialmente en el área de medicina transfusional, no siempre es posible la realización de estudios randomizados y controlados (razones éticas, duración del estudio, elevado costo, aplicabilidad), es entonces que recurrimos al análisis de estudios observacionales analíticos (estudios de cohorte y caso control) u observacionales descriptivos (serie de casos o descripción de un caso).

La calidad de la evidencia seleccionada fue analizada siguiendo el método previamente mencionado y descrito^{4 5 6 7 8} en una serie de publicaciones para usuarios de la literatura médica. Las mismas representan una herramienta para evaluar las fallas metodológicas en el diseño de la investigación, que puedan empobrecer la fuerza de inferencia, distorsionando las decisiones clínicas basadas en ellas.

Asimismo se revisaron las guías clínicas ya publicadas en relación a cada tema específico.

5. Formulación de los grados de recomendación

Tomando en consideración la totalidad de la evidencia evaluada se desarrollaron los grados de recomendación. Esta etapa requirió del juicio clínico y de la experiencia de los profesionales del equipo multidisciplinario así como también del conocimiento profundo de la evidencia seleccionada y de los métodos utilizados para generar la misma.

A través de un proceso de consenso, la evidencia evaluada y sintetizada fue sometida a juicio y discusión de los expertos teniendo en cuenta varios dominios fundamentales:

1. Cantidad
En relación al número de estudios que responden a la misma pregunta, el tamaño de la muestra que incluyen todos los estudios considerados y la magnitud de los resultados.
2. Calidad
Se refiere a la metodología del estudio: si se trata del diseño más apropiado para recomendación que se pretende brindar, si fue realizado adecuadamente, sin errores, lo que hace que las conclusiones sean verdaderas.
3. Consistencia
La evidencia es consistente cuando a través de numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones y utilizando distintos tipos de diseños epidemiológicos, produce resultados similares o compatibles.
4. Aplicabilidad
Es la posibilidad que los resultados encontrados puedan aplicarse a la población donde se pretende implementar la guía, teniendo en cuenta factores culturales, organizacionales, económicos, etc.
5. Impacto clínico
Es importante considerar si el potencial beneficio de una intervención es lo suficientemente importante para justificar que la recomendación sea utilizada en la práctica. Esto dependerá del tamaño del efecto comparado con ausencia de intervención u otro tratamiento alternativo, el riesgo inherente al tratamiento y los costos.

Se evaluaron diversos modelos para la formulación de los grados de recomendación, y luego de un proceso de consenso se seleccionó el denominado GRADE System⁹ por poseer características convenientes (relación entre el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación, simplicidad para los médicos usuarios de la

guía, suficientes (pero no demasiadas categorías), consistencia con otros modelos para formular recomendaciones y claridad del significado de cada grado de recomendación en relación al balance entre riesgos y beneficios). Cabe aclarar que los meta análisis fueron incluidos dentro de la categoría "A" Ver tabla 1

6. Revisión y actualización de la guía

La elaboración de la guía ha finalizado en abril de 2007. Se ha considerado su revisión y actualización cada 5 años.

En caso de la aparición de evidencia científica relevante antes del mencionado período, esas nuevas recomendaciones serán publicadas en las páginas Web de las diversas sociedades científicas y en la página oficial del Plan Nacional de Sangre del Ministerio de Salud.

7. Aplicabilidad

El desarrollo de estrategias planificadas para la difusión e implementación de las guías favorecen la efectividad y adherencia a las mismas. La implementación involucra acciones relacionadas con la introducción del cambio propuesto a las prácticas actuales.^{10,11,12}

La estrategia óptima para el ámbito local deberá ser diseñada luego de una evaluación rigurosa de aspectos tales como:

- identificación de profesionales involucrados en la implementación
- identificación de la población usuaria
- análisis de la diferencia entre la práctica actual y la propuesta
- la evaluación de los potenciales obstáculos
- análisis de costos de implementación

La responsabilidad de la difusión para la aplicación de las guías descansa en la profesión médica, es decir sobre las autoridades de salud pública en todos los niveles, las sociedades científicas, los colegios médicos de todo el país y finalmente los médicos que reciben, directa o indirectamente, la capacitación para su uso.

8. Medición del impacto de la implementación de la GUÍA

Resulta imprescindible diseñar estrategias que permitan medir el impacto de la implementación de la guía a través del tiempo y que permitan identificar debilidades del proceso para ejecutar medidas de mejora.¹³ Los programas de monitorización deben estar basados en indicadores específicos, los cuales deben ser establecidos previamente.

Los comités hospitalarios de transfusiones o un sustituto de ellos – un profesional médico – en las instituciones pequeñas, serán responsables de diferentes funciones como por ejemplo, auditar el uso clínico de la sangre por medio de la recolección de datos y la comparación de indicadores. Los comités deberán desarrollar métodos sencillos, prácticos y confiables para la colección de datos y el análisis de los mismos.

Ejemplos de indicadores a nivel hospitalario incluyen:

- Cambios en las prácticas transfusionales:
 - uso de sangre entera vs uso de componentes de la sangre
 - número de transfusiones realizadas en concordancia con las guías nacionales
 - número de transfusiones realizadas no concordantes con las guías nacionales
 - número de unidades autólogas colectadas.
 - número de productos descartados
- Número total de unidades transfundidas
- Número de unidades transfundidas/Número de pacientes hospitalizados
- Reacciones adversas de transfusión

Tabla 1. Formulación de los grados de recomendación

Grados de Recomendación		Beneficios vs. riesgos	Calidad metodológica de la evidencia científica	Implicancias
Denominación	Descripción			
1A	Fuerte recomendación / Evidencia científica de alta calidad metodológica	Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa	ECAs sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes	Fuerte recomendación que puede ser aplicable en la mayoría de los pacientes y circunstancias, sin reservas
1 B	Fuerte recomendación / Evidencia científica de moderada calidad metodológica	Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa	ECAs con importantes limitaciones metodológicas o excepcionalmente evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes	Fuerte recomendación que puede ser aplicable en la mayoría de los pacientes y circunstancias, sin reservas
1C	Fuerte recomendación / Evidencia científica de baja calidad metodológica	Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa	Estudios observacionales o serie de casos	Fuerte recomendación que podría cambiar con el advenimiento de nueva evidencia científica de mayor calidad metodológica
2 A	Débil recomendación / Evidencia científica de alta calidad metodológica	Las ventajas o beneficios quedan balanceados con los riesgos	ECAs sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes	Débil recomendación. La mejor conducta puede diferir dependiendo de la circunstancia particular del paciente o los valores sociales.
2 B	Débil recomendación / Evidencia científica de moderada calidad metodológica	Las ventajas o beneficios quedan balanceados con los riesgos	ECAs con importantes limitaciones metodológicas o excepcionalmente evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes	Débil recomendación. La mejor conducta puede diferir dependiendo de la circunstancia particular del paciente o los valores sociales
2 C	Débil recomendación / Evidencia científica de baja calidad metodológica	Existe una incertidumbre en la estimación de los beneficios y riesgos. Las ventajas o beneficios podrían estar balanceados con los riesgos	Estudios observacionales o serie de casos	Muy débil recomendación. Otras alternativas podrían ser igualmente razonables.

Referencias bibliográficas

1. J.R. Cruz. Reduction of maternal mortality: The need for voluntary blood donors. Technology and Health Services Delivery Area, Pan American Health Organization, NW, Washington DC, USA International Journal of Gynecology and Obstetrics. Feb.2007 on line
2. Damen J, van Diejen D, Bakker J, van Zanten, ARH. Legal implications of clinical practice guideliness, Intensive Care Med (2003) 29: 3-7.
3. Brian Mc Clelland and Marcela Contreras. Appropriateness and Blood Safety of Blood Trasfusion. BMJ 2005; 2005; 104-105
4. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. JAMA. 1994; 271: 389-391.
5. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: V. how to use an article about a prognosis. JAMA. 1994; 272: 234-237.
6. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: IV. how to use an article about harm . JAMA. 1994;271: 1615-1619.
7. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: II. how to use an article about therapy or prevention. JAMA. 1993; 270:2598-2601.
8. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: VI. how to use an article an overview. JAMA. 1994; 272: 1367-1371.
9. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines* Report From an American College of Chest Physicians Task Force. CHEST 2006; 129:174-181
10. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving Evidence-based practice. MJA 2004; 180: S57-S60
11. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et. al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. Health Technology Assessment 2004; Vol. 8: No. 6
12. Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. MJA 2002; 177: 502-506
13. Bravo Lindoro A, Indrikovs A, Kuperman S, Lopez Plaza I (Grupo Asesor), Cruz JR (Coordinación). Recomendaciones para el diseño de un programa de desarrollo de guías de práctica clínica: uso de la sangre y sus componentes. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC:OPS 2006.



2

Recomendaciones para la transfusión de concentrado de glóbulos rojos (CGR)

En este Capítulo – en los puntos **3.2 Transfusión en el período intraoperatorio** y **3.2.1 Soporte transfusional en cirugía del corazón-bypass cardiopulmonar**, ambos pertenecientes al punto **3. Transfusión de CGR en el período perioperatorio** – se menciona la terapéutica transfusional con otros componentes, diferentes del CGR, como el Concentrado de Plaquetas, el Plasma Fresco Congelado y el Críoprecipitado. Lo mismo sucede en el tratamiento del punto **4. Transfusión Masiva** y el punto **6. Transfusión de CGR en obstetricia**, en lo que corresponde a **anemia aguda en el periparto**; esto se hizo de esa forma ya que consideramos importante que el lector de la guía vea estas situaciones como escenarios en los que puede ser necesario utilizar todos los componentes de la sangre.

1. La adaptación a la anemia

La consecuencia más importante de la anemia es una reducción de la entrega del oxígeno (DO_2) a los tejidos, la cual está determinada por: la concentración de hemoglobina en la sangre, su saturación, la velocidad con la que la sangre circula hacia los tejidos (en general, el gasto cardíaco), y la eficiencia con la cual la hemoglobina descarga el oxígeno a los tejidos.

Está sujeta a controversia la definición acerca de cuál es el mínimo nivel de Hb y de DO_2 (denominado DO_2 crítico) por debajo de los cuales el consumo tisular de oxígeno está comprometido. En adultos sanos,¹ se demostró que el DO_2 crítico es inferior a 10 mL de oxígeno por Kg. por minuto, cuando la concentración de hemoglobina es de 5.0 g/dL. En niños sometidos a intervenciones quirúrgicas podría ser necesaria una concentración mayor de la hemoglobina por varias razones, entre las que están el requerimiento metabólico basal del niño sano, que es más alto que el de los adultos y el estrés experimentado en este período, que hace que aumente el consumo de oxígeno (VO_2)

La anemia disminuye la capacidad de transporte de oxígeno, sin embargo se debe tener en cuenta que la cantidad de oxígeno entregada a los tejidos excede de dos a cuatro veces las necesidades del mismo en el individuo normal²

En adultos, cuando la concentración de la hemoglobina es inferior a 10 g/dL, se ponen en marcha varios procesos que aseguran que se mantenga el DO_2 . Estos procesos de adaptación a la anemia aguda incluyen: (1) aumento de la capacidad para extraer el oxígeno disponible; (2) aumento de la frecuencia del ritmo cardíaco, el volumen sistólico y el volumen minuto; (3) una redistribución del flujo sanguíneo desde los órganos no vitales hacia el corazón y el cerebro, a expensas del lecho vascular esplénico; (4) un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb, lo que implica una disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y (5) un aumento de la síntesis de eritropoyetina para estimular la producción medular de glóbulos rojos.

2. Transfusión de CGR en pacientes críticos

El objetivo de la transfusión de CGR es mejorar la capacidad de transporte de oxígeno.³

Sin embargo mejorar la capacidad de transporte de O_2 sin que se logre el aprovechamiento de esa mejor

capacidad de transporte por los tejidos tiene limitada relevancia.

Estudios relacionados con la eficacia de la transfusión de CGR demuestran que la misma se asocia en forma categórica a un aumento en el transporte de oxígeno^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14} pero con poco impacto sobre el consumo de oxígeno tisular.^{4,15,16,17} El problema clínico que se plantea es que hasta el presente es imposible identificar en forma prospectiva, qué pacientes responderán a las transfusiones de CGR con un aumento del consumo tisular de oxígeno.¹⁸

Estudios iniciales realizados por Shoemaker (que incluye un metaanálisis)^{19,20,21,22,23} sugieren que niveles supranormales de transporte y consumo de oxígeno se asocian a mejores resultados clínicos en pacientes críticamente enfermos.

Ensayos clínicos randomizados prospectivos^{24,25} y un metaanálisis adicional²⁶ no lograron confirmar dichos resultados y, por el contrario, sugieren la posibilidad de que la estrategia de transfundir CGR para alcanzar niveles superiores de transporte de oxígeno que los establecidos – descrito como volumen minuto cardíaco > 4.5 L/min/m², presión de oclusión de la arteria pulmonar menor a 18 mm Hg, transporte de oxígeno > 600 mL/min/m², y consumo de oxígeno > 170 mL/min/m² – puede resultar en peores resultados clínicos y en aumento de la mortalidad, en pacientes críticos. La tolerancia individual a la anemia es uno de los factores más importantes para decidir la transfusión. Por ello se hace imprescindible, evaluar la capacidad de cada paciente para compensar una disminución aguda de la concentración de la hemoglobina.

Hasta hace poco tiempo, la transfusión de CGR era considerada apropiada cuando se alcanzaba un determinado valor de hemoglobina (Hb) o de hematocrito (Hto). El uso del denominado umbral como único factor para decidir la transfusión representa un concepto obsoleto y lo demuestra la mayoría de las guías de práctica clínica publicadas^{27,28,29,30,31}. En el paciente con sangrado activo, los valores de Hb y de Hto pueden no ser indicadores confiables de la volemia real o de la entrega del oxígeno.³²

En el pasado era ampliamente aceptado que, con una concentración de Hb por debajo de 10 g/dL, el paciente debía ser transfundido antes de cualquier intervención quirúrgica.² A pesar de no apoyarse en evidencia científica algunos autores continuaron sosteniendo ese criterio.³³

Muchos estudios se han realizado para evaluar las consecuencias de la anemia en pacientes sometidos a cirugías analizando la variable del umbral de 10g/dL como apropiado o no.^{34,35,36} Publicaciones relacionadas con la atención de pacientes Testigos de Jehová han demostrado que la anemia normovolémica es bien tolerada^{36,37,38} y concluyen que umbrales muy bajos de Hb pueden ser tolerados sin transfusión.

Si bien al analizar las mencionadas publicaciones hay que tener en cuenta la probabilidad de sesgos provenientes de las limitaciones metodológicas de los estudios, parece ser apropiado concluir que los pacientes sanos y sin variables de comorbilidad asociada, pueden tolerar sin consecuencias desfavorables concentraciones de Hb de aproximadamente 5g/dL. De estos datos se desprende la capacidad que tienen los pacientes en el período peri-operatorio para tolerar la anemia extrema.

Del análisis de la literatura – de mayor calidad metodológica – relacionada con la eficacia de las transfusiones de CGR en poblaciones de pacientes adultos se rescatan once ensayos clínicos aleatorizados controlados. Estos comparan una estrategia restrictiva *versus* una liberal en relación al establecimiento de un determinado umbral de Hto/ Hb para decidir la transfusión de glóbulos rojos, y lo hacen en diferentes contextos clínicos.^{39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49} De todos estos estudios, el “*TRICC trial*” – el estudio piloto y el principal –^{44,45} constituye el primer estudio controlado y aleatorizado que incluye un gran número de pacientes. El objetivo del estudio fue analizar el resultado de la utilización de una estrategia restrictiva (Hb entre 7 y 9) *versus* una estrategia liberal (Hb entre 10 y 12) para transfundir a pacientes adultos, internados en terapia intensiva, sin hemorragia activa.

Un total de 838 pacientes fueron incluidos en el estudio. El promedio de Hb antes de la intervención fue de 10.7 en el grupo liberal y 8.5 en el restrictivo. La mortalidad global a los 30 días fue similar en los dos grupos. Las complicaciones cardíacas, en particular el infarto agudo de miocardio y el edema pulmonar fueron más frecuentes entre los pacientes asignados al grupo liberal. Del análisis de subgrupos surge que la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo restrictivo entre pacientes cuya gravedad era menor (APACHE = 20) y entre pacientes menores a 55 años.

Esto no ocurrió con los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.

El resultado de un metanálisis que incluye a diez de los estudios mencionados, y que analiza un total de 1780 pacientes^{50,51} confirma que el umbral restrictivo para decidir la transfusión reduce la proporción de pacientes transfundidos y el número total de unidades de CGR transfundidas. Asimismo el uso de una estrategia restrictiva no afectó la mortalidad, la morbilidad cardíaca y el tiempo de permanencia en el hospital.

La evidencia científica sugiere que una estrategia restrictiva es al menos efectiva y probablemente superior que la estrategia liberal en pacientes críticos, y que, un valor de Hb entre 7-9g/dL es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en esta situación.

Se debe ser prudente con la aplicación clínica de los resultados que se desprenden del metaanálisis debido a las limitaciones metodológicas de los estudios que incluye y a la preponderancia de los resultados del estudio *TRICC* sobre el resto.

2.1 Pacientes críticos con enfermedad cardiovascular

El concepto de que los pacientes con enfermedad isquémica cardiovascular se beneficiarían con niveles mayores de Hb que aquellos que no la padecen, proviene del conocimiento de la fisiología del miocardio, de estudios en animales con cardiopatía simulada y de estudios clínicos llevados a cabo en pacientes sometidos a cirugía o internados en UCI.

A pesar de hallazgos provenientes de estudios experimentales y observacionales sobre el riesgo de la anemia en pacientes con enfermedad cardiovascular, todavía hay limitada evidencia clínica que afirme que la transfusión de CGR aumente la sobrevida de estos pacientes con moderados niveles de anemia.⁵²

Por otra parte, los datos existentes relacionados con este tópico específico no permiten definir un umbral de Hto/Hb precisos para la transfusión.

Numerosos estudios observacionales sostienen que una estrategia liberal (umbral de Hb de 9-10g/dL o más para decidir la transfusión) no tiene mejores resultados que una estrategia restrictiva.^{50,51,53,54,55,56,57} en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Asimismo, del análisis del subgrupo realizado a partir del *TRICC trial*^{44,58} que toma como objeto de estudio a 327 pacientes con enfermedad cardiovascular, se desprende que la estrategia restrictiva para decidir la transfusión parece ser segura en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular con la excepción de pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable. Los autores reconocen las limitaciones del análisis de subgrupo que incluyen: la incapacidad de detectar diferencias clínicamente significativas entre los grupos debido a la cantidad de pacientes incluidos.

Un estudio publicado recientemente⁵⁹ analiza los resultados de 24112 pacientes con síndromes coronarios que habían sido incluidos en 3 grandes ensayos aleatorizados que los agrupan según hubieran recibido o no, transfusiones durante la internación. Los autores presentan un análisis de sobrevida utilizando técnicas estadísticas multivariadas y demuestran que el riesgo de muerte estimada es de 3.94 veces mayor en los pacientes que han recibido transfusiones comparado con los que no lo han hecho, ajustando por variables tales como: riesgo de sangrado, tipo de infarto de miocardio y procedimientos a los cuales fueron sometidos. Del análisis de los datos se desprende que las transfusiones no se asocian a mayor sobrevida cuando el Hto se mantiene en un rango entre 20%-25% y que están claramente asociadas con peores resultados cuando el Hto fue mayor a 30%. Más aún la corrección de un nivel bajo de Hto durante el *bypass* cardiopulmonar incrementa la mortalidad.

Sin embargo varios estudios han mostrado la asociación entre la anemia y morbilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en 1958 pacientes que se negaron a recibir transfusiones por motivos religiosos ha mostrado que existe un riesgo aumentado de muerte cuando la Hb pre quirúrgica es menor a 10 g/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente comparados con otra población de pacientes sin ella.⁶⁰

En un análisis realizado en 4470 pacientes críticos internados en terapia intensiva se encontró un incremento de la mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular y concentraciones de Hb < 9.5 g/dL comparado con pacientes anémicos con otros diagnósticos.⁶¹

Es difícil excluir el efecto de los factores de confusión en estos estudios de tipo cohorte, pero similares conclusiones están sostenidas por un estudio prospectivo de tipo caso control realizado en 27 pacientes sometidos a cirugía vascular periférica. Los autores estudiaron la relación entre las complicaciones coronarias y la anemia y encontraron que un Hto de 28% (Hb 9) es el mejor predictor de la probabilidad de complicaciones.⁶²

Un estudio multicéntrico prospectivo⁶³ examinó la relación entre el valor del Hto y la mortalidad durante la internación en el hospital de una serie de 6980 pacientes consecutivos sometidos a *bypass* coronario único y se encontró que los pacientes con Hto de $\leq 19\%$ tuvieron una mortalidad dos veces más alta que aquellos con Hto > 25%.

La cohorte retrospectiva analizada por Wu y col.⁶⁴ que incluye 79000 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico primario de infarto agudo de miocardio y agrupados de acuerdo al valor de Hto al ingreso al hospital, demuestra que había una reducción de la mortalidad a 30 días cuando los pacientes recibían una transfusión de CGR con un Hto inicial inferior a 33%, mientras que la transfusión de CGR se asoció a un incremento de la mortalidad a 30 días en pacientes cuyo Hto. inicial era superior a 36.1%. Los autores concluyen que sus datos sugieren que los pacientes añosos con infarto agudo de miocardio se ven beneficiados con las transfusiones cuando el Hto. inicial es de 30% y posiblemente 33%. Este estudio presenta importantes limitaciones metodológicas que incluyen: su naturaleza retrospectiva, la falta de relación temporal entre el Hto, las transfusiones y la mortalidad y la significación estadística al límite debido a la cantidad de sujetos incluidos en el estudio

Estos últimos estudios mencionados sugieren que un valor de Hb entre 9-10 g/dL es más apropiado que valores más bajos en pacientes con coronariopatías. De todas formas estos estudios representan un nivel de evidencia de baja fuerza y no excluyen la posibilidad que niveles más altos o más bajos de Hb pudieran ser óptimos en este subgrupo específico de pacientes.

Recomendaciones para la indicación de CGR en pacientes críticos

El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dL a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada.

Grado de Recomendación 1 A

El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10 g/dL, podría ser apropiado cuando: hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O₂, la que podría ser exacerbada por la anemia.

Grado de Recomendación 1B

El uso de glóbulos rojos en pacientes críticos asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dL.

Grado de Recomendación 1C

Pacientes con coronariopatías

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria moderada o estable pueden ser manejados con Hb de 6 o 7 g/dL a menos que tengan evidencia de empeoramiento de la isquemia o infarto.

Los pacientes con coronariopatía severa y sintomática deben mantener una Hb cercana a 9 ó 10 g/dL

Grado de Recomendación 1B.

3. Transfusión de CGR en el período peri operatorio

3.1 Período pre operatorio

Hay estudios que demuestran que la anemia no diagnosticada previamente, es identificada en el 5 al 75% de los pacientes que son sometidos a cirugías electivas, dependiendo de la presencia de comorbilidad asociada.^{65,66,67}

Cuando la anemia pre operatoria no es corregida y entonces el paciente requiere transfusiones en el período intra y post quirúrgico se ha demostrado su asociación con un aumento de la morbilidad luego de la cirugía^{66,68}, incluyendo un incremento de la tasa de infección post operatoria y mortalidad^{69,70,71,72}.

En relación al nivel de Hto /Hb óptimo para proceder a la realización de una intervención quirúrgica, tal como se mencionó anteriormente, era ampliamente aceptado que con una concentración de Hb por debajo de 10 g/dL el paciente debía ser transfundido³³, aún cuando no había evidencia científica que sostuviera este criterio.

Numerosos estudios descriptivos han demostrado que la anemia es bien tolerada en pacientes quirúrgicos^{73,74,75,76,77,78} y que los pacientes se adaptan a niveles de Hb de hasta 4.5 g/dL.^{79,80}

Recomendaciones para el abordaje del paciente en el período pre quirúrgico

Tomando en cuenta la evaluación pre quirúrgica señalada se recomiendan tomar las medidas pertinentes según cada condición

Grado de Recomendación 1 C

Se recomienda no tomar un umbral determinado de Hb/Hto (ejemplo 10/30) para realizar una intervención quirúrgica.

Grado de Recomendación 1 B

3.2 Período intraoperatorio

En el contexto intraoperatorio la tolerancia a la anemia se ve influida por diversos factores que impactan en el consumo tisular de oxígeno: actividad muscular, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la actividad simpática y el estado metabólico.⁸⁸

Tabla1. Evaluación pre quirúrgica

Evaluación del paciente	Revisión de los antecedentes del paciente para detectar comorbilidades que alteren la tolerancia a la anemia (desórdenes congénitos o adquiridos de la hemostasia, talasemia, drepanocitosis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad cardíaca, hepática, etc.)
	Examen clínico
Determinaciones de laboratorio	La determinación de la Hb debe realizarse como mínimo 30 días previos a la cirugía programada. ¹ Ver figura 1 Recuento de plaquetas, Quick, KPTT. Las pruebas de coagulación han demostrado ser útiles en predecir la magnitud de la pérdida de la sangre en cirugías de corazón, trasplante de hígado y cirugía de escoliosis. ^{1,2,3}
Corrección de los factores de riesgos detectados con el fin de disminuir la probabilidad de sangrado y de requerimiento de transfusiones	
SI	ENTONCES
El paciente se encuentra bajo el tratamiento de drogas que predisponen al sangrado (aspirina, warfarina, heparina, anti inflamatorios no esteroides, clopidrogel)	Discontinuar y evaluar una terapia alternativa siempre que sea posible, según recomendaciones existentes para el manejo de la anticoagulación en situaciones perioperatorias. ^{1,2}
El paciente presenta manifestaciones clínicas y/o resultados de laboratorios compatibles con anemia	Identificar la causa subyacente de la anemia y corregir o manejar la condición de acuerdo a su etiología. Ver figura 1 La administración de eritropoyetina, que ha demostrado ser eficaz en la reducción del número de transfusiones de glóbulos rojos ³ , podría estar indicada en ciertas poblaciones de pacientes (por ej; anemia secundaria a enfermedades crónicas, insuficiencia renal, pacientes que se niegan a recibir transfusiones), teniendo en cuenta que es un tratamiento costoso y que requiere de un cierto período de tiempo para aumentar en forma significativa los niveles de Hb.

1. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL. Detection, Evaluation, and Management of Anemia in the Elective Surgical Patient *Anesth Analg* 2005;101:1858–61
2. Williams GD, Bratton SI, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:57–64.
3. Ozier YM, Le Cam B, Chatellier G, et al. Intraoperative blood loss in pediatric liver transplantation: analysis of preoperative risk factors. *Anesth Analg* 1995; 81: 1142–7.
4. Horlocker TT, Nuttall GA, Dekutoski MB, Bryant SC. The accuracy of coagulation tests during spinal fusion and instrumentation. *Anesth Analg* 2001; 93: 33–8.
5. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-1511
6. Haemostasis and Thrombosis Task Force (for the British Committee for Standards in Haematology). Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *British J Haem* 1998; 101: 374-387.
7. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:845–54.

Por otra parte, el aumento del volumen minuto (VM) en respuesta a la anemia normovolémica aguda es diferente en el paciente bajo anestesia.

El aumento en el VM en pacientes despiertos se produce a expensas de un aumento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca.^{89,90,91,92} En contraste, el aumento del VM en pacientes anestesiados es causado solamente por un aumento en el volumen sistólico.⁹³ En estos pacientes, por lo tanto, la taquicardia en el contexto de la anemia aguda, debe ser considerada como signo de hipovolemia, debiendo manejar el cuadro con cristaloides y/o coloides con el fin de alcanzar la normovolemia.

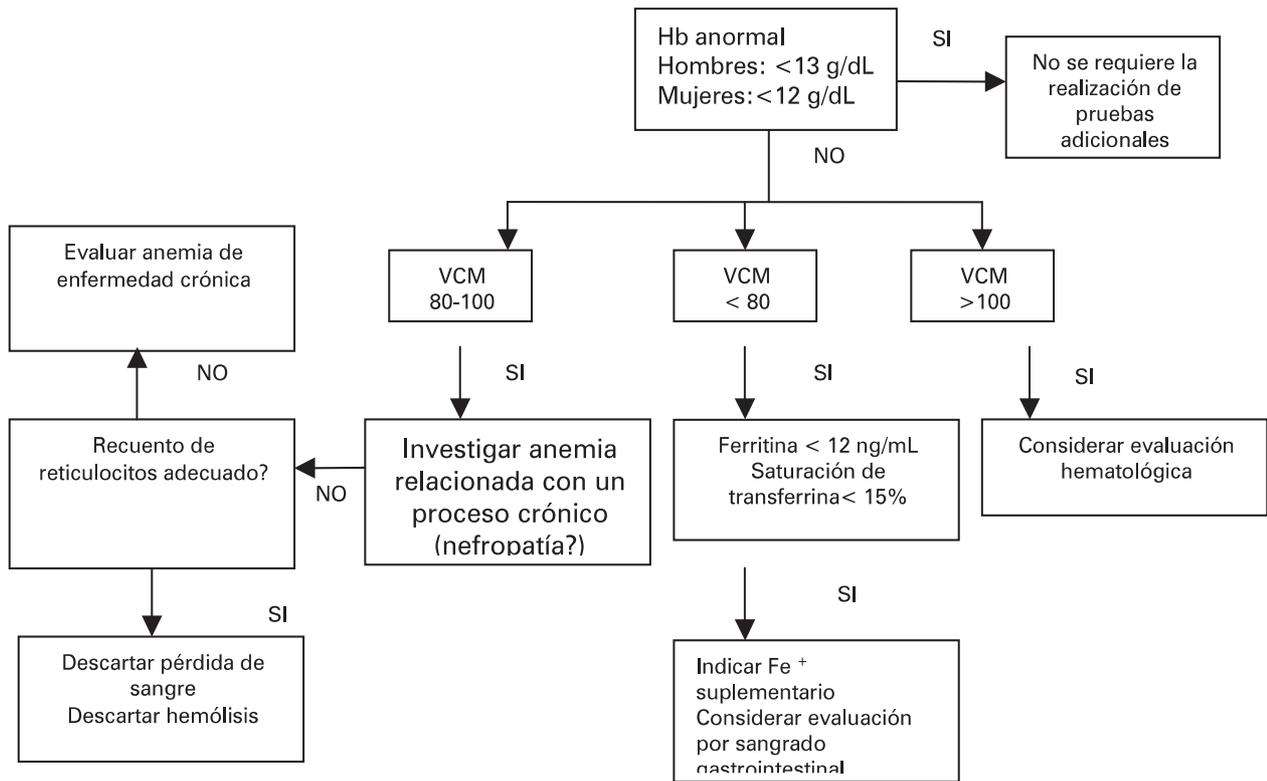


Figura 1. Evaluación de pruebas de laboratorio para descartar anemia en el período perioperatorio⁸¹

Para reducir la demanda de oxígeno en este período hay que tener en cuenta 4 aspectos fundamentales:

- Asegurar el volumen intravascular óptimo
- Proveer la analgesia adecuada
- Proveer oxígeno suplementario
- Mantener la normotermia

La decisión de la transfusión en el período intraoperatorio debe estar basada principalmente, en la pérdida concurrente de sangre y la inestabilidad hemodinámica del paciente⁹⁴ y, como dato adicional en la medición de la Hb⁹⁵.

Ante una pérdida aguda de sangre, el nivel de Hb previo a la hemorragia, la magnitud del sangrado y la existencia de factores de comorbilidad asociados pueden alterar la respuesta fisiológica a la pérdida aguda de sangre y son los parámetros que deben tenerse en cuenta al decidir la transfusión.

Los efectos de la anemia deben ser considerados en forma independiente de aquellos ocasionados por la reducción del volumen circulante.

La clasificación de hemorragia aguda de acuerdo a la magnitud del sangrado, permite diferenciar los signos clínicos de la anemia aguda. En general, con una pérdida menor al 15% de la volemia no hay manifestaciones clínicas, excepto una taquicardia moderada; una pérdida del 15 al 30% produce taquicardia y disminución de la presión del pulso y pacientes no anestesiados pueden presentar ansiedad.

Una pérdida de la volemia entre 30%-40% se traduce marcada taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica.

Una pérdida superior a 40% es un evento con potencial impacto sobre la vida del paciente, que se acompaña de taquicardia, hipotensión, presión de pulso débil, gasto urinario bajo y estado mental marcadamente deprimido.

Se debe destacar que los mencionados signos y síntomas pueden estar enmascarados por el efecto de los anestésicos u otras drogas.⁹⁶

El mantenimiento de la normovolemia a través de la infusión de soluciones cristaloides y/o coloides es indispensable. Se encontró una relación entre la rapidez de corrección del shock hemorrágico y la supervivencia de los pacientes. Para Wiencek⁹⁸, cuando un estado de shock se prolonga durante más 30 minutos con una presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg, la mortalidad asciende a 62%.

Tabla 2. Clasificación de la Hemorragia*⁹⁷

Severidad de la hemorragia	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida de sangre (ml)	< 750	750 - 1500	1500-2000	> 2000
Frecuencia de pulso (mmHg)	< 100	> 30	> 120	> 140
Tensión Arterial (mmHg)	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión de pulso (mmHg)	Normal	Disminuída	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (mmHg)	14-20	20-30	30-40	> 40
Diuresis (mL/hora)	> 30	20-30	5-15	
Estado de la conciencia	Leve ansiedad	Moderada ansiedad	Confusión	Letargia

*American College of Surgeons

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de un paciente con hemorragia aguda

Acción	Desarrollo
1. Diagnóstico y monitoreo de la hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Identificar el origen del sangrado Monitorear en forma continua la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación de O₂ y el volumen urinario (parámetros que guiarán la conducta terapéutica) Solicitar hemograma y estudio básico de la coagulación tan pronto como sea posible con el fin de brindar al paciente la terapia sustitutiva adecuada. Solicitar niveles de lactato sérico^{114,115,116} y el estado ácido base^{117,118,119,120,121} como marcadores de la extensión de la hemorragia y de la severidad del shock <p>Grado de Recomendación 1 B</p>
2. Control del sangrado	Abordar quirúrgicamente el sitio de sangrado
3. Manejo de la oxigenación tisular	<p>Iniciar expansión con cristaloides como primera elección hasta lograr reestablecer una presión sistólica aceptable (entre 80-100 mmHg). Grado de Recomendación: 1 B</p> <p>Mantenimiento de la normotermia*. Grado de Recomendación: 1 C</p> <p>Considerar la transfusión de CGR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para mantener una Hb > 7g/dL Cuando la pérdida estimada es = 40% de la volemia. Las pérdidas superiores a 40% ponen de inmediato riesgo la vida del paciente. <p>En un paciente con pérdida de = 30%, sin antecedentes de morbilidad pero que presenta taquipnea, con una frecuencia cardíaca superior a 130/ minuto, ausencia de relleno capilar y palidez asociados con hipotensión persistente. Grado de Recomendación: 1 B</p>
4. Control de la Hemostasia	Transfusión de CGR, PFC, CP y Crioprecipitado* Grado de Recomendación: 1 B

* Ver sección Transfusión Masiva.

De acuerdo a este trabajo la administración de expansores de la volemia en forma precoz permitiría disminuir el tiempo necesario para corregir un estado de shock hemorrágico y así mejorar la sobrevida del paciente.

En relación a la selección apropiada de la solución expansora del volumen sanguíneo, aún es incierto si la elección de un determinado fluido en lugar de otro impacta en los resultados de los pacientes.

Se han llevado a cabo varios metaanálisis con el fin de resolver esta cuestión en poblaciones de pacientes críticos.^{99,100,101,102,103,104}

Uno de ellos⁹⁹ incluyó 24 estudios que involucran un total de 1419 pacientes y sugiere que la administración de albúmina resulta en un incremento del riesgo absoluto de muerte de un 6 % comparado con los pacientes que recibieron cristaloides.

Sin embargo, un meta análisis subsecuente¹⁰⁰ que analiza 55 estudios que incluyen un total de 3504 pacientes, examina los efectos de la albúmina como fluido de resucitación como factor de riesgo de muerte, no encontrando un incremento significativo de riesgo. Ante el conflicto generado por estos resultados, se ha realizado un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que comparó el uso de albúmina con el uso de solución salina en pacientes internados en UCI, que no detectó diferencias en la tasa de mortalidad a los 28 días.¹⁰⁵

La principal limitante del valor diagnóstico del Hto en situaciones de pérdida aguda de sangre es el efecto confundidor secundario a la administración de fluidos intravenosos.^{106,107,108,109}

La transfusión de CGR permite el mantenimiento de transporte de oxígeno en algunos pacientes. Los signos tempranos de circulación inadecuada son la taquicardia, hipotensión, la extracción de oxígeno mayor de 50 %, y PvO₂ (presión de oxígeno venosa) de menos de 32 mm Hg^{110,111,112}.

La severidad del shock, la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos de resucitación y la pérdida concurrente de sangre podrían ser parámetros que guíen la transfusión de CGR, con el objetivo de mantener la Hb > 7g/dL¹¹³.

3.2.1 Soporte transfusional en Cirugía de Corazón - *Bypass* cardiopulmonar

Selección de los componentes para cirugías cardiovasculares complejas con utilización de bomba de circulación extracorpórea

Concentrado de Glóbulos Rojos

Los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar pueden sufrir las consecuencias provenientes de la hemodilución y de la alteración de la función plaquetaria, que inducen a un estado alterado de la coagulación.^{123,124} Esta alteración es particularmente importante en neonatos debido a su escasa volemia.^{125 126 127 128}

Por otra parte el *bypass* expone a la sangre del paciente a superficies no recubiertas de endotelio, provocando liberación de citoquinas y la activación del sistema complemento¹²⁹ lo que puede llegar a generar edema generalizado, injuria miocárdica y falla multiorgánica.^{130,131}

Con el objetivo de mitigar los efectos asociados a la coagulopatía e inflamación, es que fue postulada la práctica de utilizar sangre entera – colectada no más de 48 horas previas a la cirugía – para purgar el circuito de la bomba en cirugías cardiovasculares a realizar en neonatos y pacientes pediátricos. Los que apoyan esta conducta argumentan que este procedimiento, a diferencia de usar CGR reconstituidos con PFC, mejora la hemostasia, disminuye el edema y la disfunción orgánica en el período post quirúrgico. Un estudio prospectivo realizado en una población pediátrica, mostró que en pacientes menores de 2 años, sometidos a cirugía cardiovascular compleja, el uso de sangre entera de menos de 48 horas post extracción se asociaba a menor hemorragia post quirúrgica en comparación con los pacientes que fueron transfundidos con sangre reconstituida (CGR, CP y PFC), concluyendo que el resultado podría deberse a una mejor función hemostática de las plaquetas de la sangre entera.¹³² Hallazgos similares fueron descritos en una población de pacientes adultos transplantados de hígado.¹³³

Sin embargo, esos resultados fueron muy discutidos y, en estudios recientes, de mejor calidad metodológica, se ha descrito que esta elección de componentes no posee ventajas bioquímicas,¹³⁴ ni clínicas, en relación al uso de CGR reconstituidos con PFC¹³⁵. Más aún, el uso de sangre entera se asociaría a mayor estadía en UCI, complicaciones por sobrecarga de volumen y requerimiento de ventilación mecánica asistida, demostrando que es logísticamente posible lograr la mínima exposición del paciente a CGR alogéneos cuando son reconstituidos en PFC del mismo donante.^{136,137}

Recomendación para el uso de CGR en CCV

- La evidencia disponible a favor del uso de sangre reconstituida, las inevitables limitaciones logísticas para disponer de sangre entera, la falta de evidencia científica de la ventaja de su uso y el requerimiento de componentes leucorreducidos en esta población de pacientes, son argumentos que permiten recomendar se establezca una estrategia que permita la utilización de glóbulos rojos suspendidos en plasma del mismo donante, esto último con el fin de minimizar la exposición a sangre alogeneica.
- Para pacientes pediátricos con edad inferior al año de vida los CGR deberán ser irradiados y leucorreducidos.

Grado de Recomendación 1 A

Plasma Fresco Congelado

Incluyendo adultos y población pediátrica existen varios estudios controlados acerca del impacto del uso de plasma en cirugía cardíaca central y vascular periférica. Hasta los 80's la utilización del plasma en forma profiláctica era una práctica habitual¹³⁸. En los 90's el grupo de Boldt y colaboradores introdujo el uso de plasmaféresis preoperatoria en los procedimientos quirúrgicos de CVC con el fin de obtener plasma autólogo para el paciente¹³⁹. En el año 2001 fue comunicado el fracaso del PFC autólogo para reducir los requerimientos de sangre en el *Bypass* coronario¹⁴⁰. Tres estudios en los que se usaban expansores como sustitutos fueron publicados^{141,142}, uno de ellos en niños¹⁴³. La introducción de la inactivación viral del plasma, estimuló nuevamente la realización de estudios en los que se emplea el plasma en CCV^{144,145}.

Cinco trabajos comparan uso de manera profiláctica de PFC *versus* no utilización. De ellos, solo un estudio sugiere un beneficio posible por el uso de PFC, mientras que los restantes mostraron que no hubo ninguna diferencia en el grado de hemorragia.

En los otros trabajos, que comparan PFC profiláctico *versus* la administración de soluciones coloidales, no fue detectada ninguna diferencia significativa en el efecto de la terapéutica y la pérdida de sangre. En uno de los estudios, efectuado en niños pequeños y en el que fue utilizado PFC antes de realizar la cirugía cardiovascular no se constataron diferencias en la cantidad del sangrado, observando que los requerimientos de transfusión fueron mayores en los niños que recibieron PFC.

Recomendación para el uso de PFC en CCV

El uso de PFC en CCV, está recomendado en pacientes con sangrado activo y tiempo de protrombina > 1,5 sobre el normal.

Grado de Recomendación 1 B

Concentrado de Plaquetas

La falta de evidencia científica relacionada con el uso de componentes en la cirugía cardiovascular queda demostrada por la amplia variabilidad en el uso de los mismos en los estudios en pacientes adultos (de 3 a 83 % para CGR y de 0 a 40 % para CP).¹⁴⁶ Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario desarrollan algún grado de sangrado microvascular secundario a una disfunción plaquetaria transitoria y reversible (asumida como la principal causa)^{147,148,149} y a la disminución de las plaquetas. Un único estudio prospectivo aleatorizado, también en adultos, que incluyó a sólo 28 pacientes mostró que la administración profiláctica de plaquetas luego de la cirugía cardíaca no disminuyó el grado de hemorragia ni la cantidad de componentes transfundidos.¹⁵⁰

Recomendación para el uso de CP en CCV

Las transfusiones de plaquetas en estos pacientes deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiéndose descartado otras causas de alteración de la hemostasia y el sangrado por deficiencia de suturas) y/o cuando el recuento de plaquetas cae a niveles inferiores a $50 \times 10^9/L$.

Grado de Recomendación 1 A

4. Transfusión Masiva

Definición

La hemorragia no controlada y, como consecuencia de ella, la transfusión masiva (TM) es una complicación frecuente del trauma y de las cirugías complejas. La TM se define comúnmente como el reemplazo de una volemia en un período de 24 horas. Una definición dinámica, tal como la transfusión de 4 ó más CGR en el período de una hora¹⁵¹ o el reemplazo del 50% de la volemia en el plazo de tres horas, tiene mayor relevancia en el contexto clínico agudo. Un alto porcentaje de pacientes sometidos a TM evidenciarán alteraciones de la hemostasia.

La incidencia de la alteración de la hemostasia asociada a TM variará según el contexto clínico (trauma penetrante, injuria cerebral, cirugía electiva)^{152,153} y de acuerdo a la manera de definir la coagulopatía (los parámetros clínicos o de pruebas de laboratorio).

La coagulopatía en la transfusión masiva es causada fundamentalmente por la reducción del nivel plaquetas y de los factores de la coagulación. Los factores que contribuyen a las alteraciones de la hemostasia se describen a continuación

1. Cristaloides

En la cirugía electiva, la infusión rápida con cristaloides ha demostrado inducir cambios tromboelastográficos sugestivos del aumento de la liberación de trombina y de un estado de hipercoagulabilidad^{154,155} El trastorno inducido por los cristaloides es puesto en duda en estudios que comparan los efectos de los coloides en la coagulación y que utilizan cristaloides como control¹⁵⁶

2. Coloides

Las gelatinas parecen no influir en el proceso de la coagulación excepto por su efecto de hemodilución¹⁵⁷ Sin embargo, muestras de sangre entera diluidas en dos diferentes soluciones de gelatina dieron como resultado una reducción de la calidad del coágulo (menor extensión de la formación de fibrina, reducción del coágulo) si se lo compara con el de una muestra diluida con solución salina.

Se conoce que el HES (hydroxyethyl starch), coloide ampliamente usado, interfiere con el proceso de la coagulación y que tal efecto varía según la dosis y el tipo de solución administrada (a mayor dosis y mayor peso molecular, mayor impacto sobre la hemostasia)^{158,159} Además de sus efectos sobre la hemostasia, la infusión de volúmenes grandes de soluciones de HES produce hemodilución significativa. La caída de la concentración de hemoglobina y del recuento plaquetas, secundaria a la hemodilución puede comprometer hemostasia primaria.

Un estudio publicado demuestra que las variables hemostáticas no se ven afectadas por la administración de coloides (aún luego del *bypass* cardiopulmonar) a menos que el volumen administrado sea superior a 20 mL/Kg¹⁶⁰ El impacto clínico de los efectos de las soluciones de HES en hemostasia sigue siendo confuso lo cual se debe a la imposibilidad de determinar el efecto del reemplazo de volumen teniendo en cuenta el contexto de la transfusión masiva en pacientes con sangrado activo ya que, en estos pacientes, la hemostasia puede estar alterada por numerosos factores independientes del tipo de líquido de sustitución usado.

3. Hipotermia

El mantenimiento de la normotermia durante y después de la cirugía es una medida importante para preservar la función hemostática y reducir pérdida de la sangre.

La definición de la hipotermia varía entre los diferentes estudios conducidos, sin embargo, en la mayoría de ellos se han utilizado temperaturas debajo de 35°C para definirla.¹⁶¹ La hipotermia retarda la actividad de la cascada de la coagulación, reduce la síntesis de los factores de coagulación, aumenta fibrinólisis y afecta la función plaquetaria.^{162,163,164}

La hipotermia se ha asociado a un aumento del riesgo de hemorragia severa y mortalidad.^{165,166,167} Hay estudios que han demostrado que el efecto de la hipotermia se revierte tan pronto se alcanza una temperatura de 37°C.

4. Niveles de Hematocrito/ Hemoglobina

La evidencia científica publicada ha demostrado que los eritrocitos participan en los procesos de trombosis y hemostasia.¹⁶⁸ Son varios los mecanismos descriptos a través de los cuales los glóbulos rojos participan en el proceso de hemostasia.^{169,170} De acuerdo a las publicaciones mencionadas, los glóbulos rojos contienen adenosina difosfato que puede activar las plaquetas, también activan la ciclooxigenasa plaquetaria, aumentan la síntesis de tromboxano A₂ y podrían aumentar directamente la producción de trombina.¹⁷¹ Otro mecanismo por el cual los eritrocitos modulan la hemostasia es por su efecto reológico. En circunstancias normales, el flujo de la masa roja es máximo en el centro de un vaso, desplazando las plaquetas hacia la periferia del mismo, de ese modo se optimiza la interacción de las plaquetas con endotelio dañado promoviendo la hemostasia.^{172,173} Por otra parte estudios experimentales han demostrado que la transfusión de glóbulos rojos acorta el tiempo de sangría en pacientes anémicos y trombocitopénicos.¹⁷⁴ Otro investigador publicó la relación existente entre mantener niveles de Hto superiores y la atenuación de la coagulopatía dilucional en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular compleja.¹⁷⁵

Tabla 4. Recomendaciones para la transfusión de componentes en hemorragia masiva

Objetivos

- Mantener la perfusión y oxigenación tisular.
 - El control de la hemostasia interviniendo sobre el origen del sangrado y en la corrección de la coagulopatía.
-

Concentrado de Glóbulos Rojos

La corrección del déficit de volumen con el fin de alcanzar la estabilidad hemodinámica debe a hacerse a través de la administración de fluidos expansores de la volemia (coloides o cristaloides).

La transfusión de CGR debe indicarse cuando se estima una pérdida de la volemia que supere el 30%.

La hipotermia, que contribuye al desarrollo de la coagulación intravascular diseminada puede prevenirse a través del uso de equipos calentadores de fluidos cuyo uso hubiera sido validado y aprobado para tal fin.

Si bien no ha sido establecido el umbral de Hto/Hb que debe mantenerse en estos pacientes, numerosas guías de práctica clínica sostienen, tal como se describió en otra sección de este capítulo, que las transfusiones rara vez son beneficiosas cuando la Hb supera los 10 g/dL (Hto superior a 30%), y que los beneficios de las transfusiones exceden a los riesgos cuando el valor de Hb se encuentra por debajo de 7 g/dL.

Pacientes con limitaciones para poner en marcha mecanismos de adaptación a la anemia (cardiopatías, dificultad respiratoria) podrían ser transfundidos con una Hb 8-9 g/dL.

Grado de Recomendación 1 B

Plasma Fresco Congelado

Debido a que provee múltiples factores de la coagulación, el PFC es utilizado como tratamiento para reemplazar la deficiencia de múltiples factores de la coagulación por hemodilución¹⁸⁴. El momento indicado para la administración de PFC estará guiado por los resultados de las prueba de TP y TPPA (> 1.5 veces del normal) y del nivel de fibrinógeno (se debe mantener en un nivel superior a 1.0 g/L para prevenir la falla hemostática como consecuencia de la hipofibrinogenemia en el paciente con pérdida aguda de sangre).

La tranfusión de PFC también podría estar indicada cuando, debido a que una pérdida rápida (superior a 100 mL/min) de la volemia hubiera sido reemplazada por cristaloides, coloides o CGR y/o cuando no hay suficiente tiempo para obtener los resultados de las pruebas de laboratorio mencionadas¹⁸⁵. Asimismo el uso de PFC debería ser considerado en situaciones de riesgo significativo de alteración de la hemostasia (shock hemorrágico, hipotermia, acidosis, existencia previa de coagulopatía o insuficiencia hepática)^{186,187}.

Grado de Recomendación 1 B

Crioprecipitado

Considerar su administración:

- En una etapa inicial, como primera línea de fuente de fibrinógeno (manejo de la hipofibrinogenemia dilucional: < 1g/L)
- Luego de la administración de PFC (si la hipofibrinogenemia es persistente)
- Cuando el nivel de fibrinógeno es desproporcionadamente bajo en relación con los otros factores (como ocurre en la fibrinólisis)

Grado de Recomendación 1 B

Concentrado de Plaquetas

Los CP deberían ser administrados para corregir la coagulopatía clínica asociada a la disminución del recuento de plaquetas o la causada por la disfunción de las mismas. Debe tenerse en cuenta que el recuento de plaquetas disminuirá en la mayoría de los pacientes masivamente transfundidos pero que el sangrado no siempre es consecuencia de la trombocitopenia. Las recomendaciones basadas en consenso de expertos establecen que en pacientes con sangrado activo debería mantenerse un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$.^{188,189} Si la injuria incluye al politraumatismo o al traumatismo craneoencefálico sugieren mantener un recuento de plaquetas por encima de $75 \times 10^9/L$.¹⁹⁰

Grado de Recomendación 1 B

Si bien hasta el presente es incierto el valor de Hb y/o Hto requerido para prevenir o tratar un defecto primario de la coagulación, según los mencionados estudios experimentales, debería ser necesario mantener un Hto superior a 35% en pacientes con sangrado activo.¹⁷⁶

5. Niveles de Plaquetas

La trombocitopenia resultante de la hemodilución ha sido planteada como la anormalidad hemostática más importante asociada a TM.¹⁷⁷ Esta situación ocurre en pacientes que reciben transfusiones de sangre de banco que exceden 1.5 veces su propia volemia.¹⁷⁸ Luego del reemplazo de una volemia sólo el 35 a 40% de las plaquetas permanecen en la circulación.¹⁷⁹

6. Factores de la coagulación

Es difícil discriminar el rol exacto de los factores de la coagulación en la fisiopatología de la hemostasia relacionada con la TM. Esto se debe a que el deterioro de la hemostasia tiene un origen multifactorial que combina la alteración de los factores con el grado variable de anemia y trombocitopenia.¹⁸⁰ La severidad de la coagulopatía es directamente proporcional al volumen de sangre perdido. La pérdida de una volemia y su reemplazo por CGR remueve aproximadamente el 70% del los factores de la coagulación y en general no se asocia a diátesis hemorrágica.¹⁸¹ En general la hemostasia se ve comprometida sólo cuando los niveles de los factores de la coagulación caen por debajo del 30% y por consiguiente el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT) se encuentran con una prolongación de 1.5 veces en relación al rango de referencia. Sin embargo se debe tener en cuenta que la indicación de la transfusión de PFC o crioprecipitado no debe estar basada sólo en los mencionados estudios de laboratorio, debido a que los mismos pueden estar alterados en pacientes hipotérmicos.¹⁸² El fibrinógeno es el primero de los factores en disminuir su concentración. Luego del reemplazo de de 1.5 de volemia es probable que el fibrinógeno disminuya a una concentración menor de 1.0 g/L, nivel insuficiente para impedir la pérdida de sangre en el contexto de una hemorragia masiva.¹¹⁴ Asegurar niveles adecuados de fibrinógeno es crucial en el manejo de la hemorragia masiva quirúrgica.

El factor VII es un factor crítico en la etapa de inicio del mecanismo de la coagulación. La exposición del factor tisular a la sangre, luego del daño endotelial resulta en la adhesión al mismo de los ligandos de factor VII y factor VIIIa. Debido a que los niveles de factor VII son inferiores en relación a otros factores, en situaciones de estímulo excesivo del factor tisular, podría haber una inadecuada cantidad de factor VII circulante.

La funcionalidad de la hemostasia también depende de la regulación del sistema fibrinolítico y, en particular, del activador del plasminógeno tisular (t-PA). En estas situaciones la regulación de la fibrinólisis a través del inhibidor del activador del plasminógeno, que es un potente inhibidor del t-PA, se encuentra reducido. El daño endotelial generalizado hace que la actividad antifibrinolítica local se encuentre deteriorada.¹⁸³

5. Soporte transfusional en pacientes con anemias hipoproliferativas (Leucemias, Aplasias, Tumores Sólidos)

El requerimiento transfusional en estos pacientes está determinado por diversos factores clínicos, de los cuales el más importante es el tipo y el esquema de tratamiento usado para su enfermedad de base.¹⁹¹

Los otros factores son: extensión de la enfermedad, fiebre, presencia de bacteriemia, infección micótica sistémica o sangrado.

La hipoxia tumoral juega un rol fundamental, que se asocia la presencia de anemia y el peor pronóstico en pacientes con cáncer¹⁹².

Diversos mecanismos impactan en la generación de la hipoxia intratumoral y uno de ellos es la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, reducción que puede ser secundaria a la anemia^{193,194}

Asimismo evidencia clínica convincente, obtenida de estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer de cuello de útero, cabeza y cuello, y de pulmón, demuestra el impacto de la anemia en relación a la radiosensibilidad del tumor. Esos estudios sugieren que el nivel óptimo de Hb para pacientes que han de ser sometidos a radioterapia está en un rango que va de 12 a 15 g/dL^{195,196,197}

Si bien la literatura científica relacionada con la anemia y quimioresistencia es más limitada, la oxígeno dependencia ha sido demostrada para diversos agentes citotóxicos incluido el carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina.^{198,199,200,201,202}

Por otra parte la anemia ha sido identificada como un factor pronóstico independiente de peores resultados en cáncer de próstata, cabeza y cuello, y cervical^{203,204,205,206}

Hay evidencia que indica que se producen significativos cambios a nivel cardíaco, metabólico y de las funciones cognitivas cuando la Hb cae por debajo de 12g/ dL.^{207,208,209}

Los estudios que relacionan el empeoramiento de la calidad de vida, social, mental y emocional asociados a la anemia de pacientes con cáncer, tienen serias limitaciones por la dificultad para la medición objetiva de las variables dependientes o de resultado.^{210,211,212}

Se han publicado numerosos estudios que mostraron que el tratamiento de la anemia con eritropoyetina alfa mejoró los resultados relacionados con la calidad de vida.^{213,214,215,216,217}

Sin embargo, en contradicción con estos resultados, ensayos multicéntricos controlados y aleatorizados publicados^{218,219} y aún no publicados²²⁰, que incluyen a gran número de pacientes con cáncer, han demostrado que la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis tales como: alfa Darbepoietin (*Aranesp*, *Amgen Inc*) y alfa Epoetin (*Epogen*, *Amgen, Inc* y *Procrit*, *Productos Ortho Biotech*) no sólo no mejoran la calidad de vida de los pacientes sino que también presenta consecuencias indeseables:

- Aumenta la tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad (los estudios demostraron un incremento en la incidencia de episodios trombóticos)
- Aumenta la tasa de progresión del tumor.
- Aumenta la incidencia de hipertensión arterial (en pacientes con hipertensión arterial no controlada)

Basada en los hallazgos de los estudios mencionados, la FDA²²⁰ establece las siguientes recomendaciones para tener en cuenta si se decide administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis:

- Usar la menor dosis posible con el fin de incrementar gradualmente el nivel de Hb que evite la transfusión de CGR.
- Realizar determinaciones de Hb dos veces por semana, durante 2 a 6 semanas, luego de ajustar la dosis de la droga, para asegurar que el nivel de Hb se mantiene estable.
- Disminuir la dosis de la droga si la Hb supera 12 g/dL o aumenta 1g/dL en un período de 2 semanas.
- Indicar agentes estimulantes de la eritropoyesis a pacientes anémicos que no están con tratamiento quimioterápico no ofrece beneficios y puede acortar su sobrevida y es, además, un riesgo potencial de progresión de la enfermedad.

Recomendaciones para la transfusión de CGR en pacientes con anemias hipoproliferativas

- En pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia: mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dL.
- En pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia: mantener niveles de Hb entre 8-10 g/dL.

Grado de recomendación: 2 B

6. Transfusión de CGR en Obstetricia

Anemia y embarazo

Cambios hematológicos durante el embarazo:

El volumen plasmático intravascular aumenta entre 2,5 a 3,8 litros durante las 40 semanas de gestación. La masa de glóbulos rojos también se incrementa pero este aumento es menor que el del volumen plasmático. El resultado de esto es la disminución del hematocrito durante la gestación –de 38-40% a alrededor de 33-35 %– lo cual produce la llamada “anemia fisiológica del embarazo”. El grado de esta disminución va a estar dado por la disponibilidad de hierro en los depósitos y, por el hierro y ácido fólico suplementarios que se prescriben profilácticamente a la embarazada.

Estudios realizados en los EEUU mostraron que el 12 % de las mujeres entre los 20 y los 50 años tienen deficiencia de hierro,²²¹ las embarazadas son una población que presenta anemia en una proporción del 37%. La consecuencia de las deficiencias del hierro y ácido fólico es la anemia, de diferentes niveles de severidad, y la que generalmente se hace más marcada en el tercer trimestre del embarazo²²² La administración de hierro durante el embarazo ha resultado posible, segura y beneficiosa; recomendándose las formas intravenosas de administración cuando las pacientes son refractarias o intolerantes al hierro oral.^{223 224} Si se prescribe la suplementación o el tratamiento adecuado las gestantes llegan al parto en condiciones de tolerar las pérdidas de sangre asociadas a él.

Un estudio retrospectivo realizado por Klapholz en 1990 en la Harvard Medical School²²⁵ mostró que alrededor del 2% de las mujeres requerían transfusiones en el período periparto. En el mismo estudio, que abarca períodos pre y post pandemia de SIDA, se observa que el porcentaje de pacientes transfundidas en la etapa pre SIDA, fueron 4,5% y en la etapa posterior el porcentaje cayó a 1,9 %. El diseño del trabajo no permite establecer lo apropiado o no de las indicaciones, dado que es un estudio retrospectivo observacional y hay datos sujetos a errores.

Los autores de ese estudio concluyeron en recomendar la indicación de las transfusiones en el periparto en base a los signos y síntomas y no a los niveles de hemoglobina.

Un trabajo reciente²²⁶ muestra que a pesar de la instauración de guías clínicas, una significativa proporción de las transfusiones indicadas en Canadá fueron innecesarias. Basándose en las guías clínicas de la institución, observaron que 248 (32%) de las 779 unidades transfundidas fueron inapropiadas y que la desviación más común fue transfundir a mujeres que tenían hemoglobinas bajas aunque no presentaban signos ni síntomas que justificaran la transfusión, por lo que recomiendan fuertemente desarrollar entre los obstetras un programa de capacitación en el uso de las recomendaciones transfusionales vigentes.

Recomendación para la indicación de transfusión en pacientes embarazadas anémicas

En una paciente con signos y síntomas de anemia y un nivel de Hb ≤ 7 g/dL, la transfusión de CGR es una firme recomendación

Grado de Recomendación: 1C

Cuando la paciente tiene entre 8 y 10g/dL de hemoglobina la indicación debe estar basada en la severidad de los signos y síntomas que presente.

Grado de Recomendación: 2A

Anemia aguda en el parto

El shock hipovolémico es una de las principales causas de muerte materna y un estudio reciente realizado en Argentina demostró que la hemorragia es la segunda causa de mortalidad materna en nuestra población.²²⁷ En nuestro país una de las causas de muerte materna por hemorragia ha sido la falta de acceso a los componentes de la sangre necesarios para su tratamiento. Esta situación, en lo que hace a la transfusión, obliga a las consideraciones pertinentes ya señaladas en la introducción de estas guías.

Estudios de otros países e investigaciones de "casi eventos" indican que la hemorragia con potencial peligro para la vida materna ocurre en 1 cada 1000 partos.²²⁸

En pacientes obstétricas las principales causas de hemorragia son: (i) hemorragia anteparto: placenta previa, abruptio placentae, ruptura uterina y (ii) hemorragia post parto: retención placentaria, atonía uterina, ruptura uterina, hemorragia secundaria a la sección por cesárea.

El cambio fisiológico que permite la tolerancia de la pérdida aguda de sangre en el momento del parto (500mL en el parto vaginal y 1000 mL en el parto por cesárea, aproximadamente) es el incremento del volumen circulante en la embarazada, con un aumento de la masa eritrocitaria.

El aumento del volumen circulante y el incremento de los factores de la coagulación (fibrinógeno y factores VII, VIII y X) modifican, por su parte la respuesta a la pérdida de sangre.

El retraso en la corrección de la hipovolemia, del tratamiento de defectos de la coagulación y del control quirúrgico del sangrado son los principales factores de muerte materna secundaria a hemorragia.²²⁹

El tratamiento de la hemorragia tiene 2 abordajes: (1) la reanimación y el manejo de la hemorragia obstétrica y, (2) la identificación y manejo de la causa subyacente de la hemorragia.

Los criterios para transfundir glóbulos rojos a este grupo de pacientes son iguales a aquellos pacientes con pérdida aguda de sangre. (Ver la sección de transfusión en el período perioperatorio)

1. Reanimación y manejo de la hemorragia

Reestablecer el volumen circulante

- Asegurar la oxigenación adecuada
- Asegurar un acceso endovenoso apropiado (colocar 2 vías para infusión endovenosa).
- Infusión de fluidos expansores de volumen (cristaloides o coloides)
- Transfusión de CGR, cuando la pérdida estimada sea superior al 40% de la volemia

2. Corrección de la alteración de la coagulación

- Realizar recuento de plaquetas, Quik y KPTT. Solicitar, de ser posible, determinación de fibrinógeno y dímero D.
- Si hay evidencia de alteración de los factores de coagulación, administrar plasma fresco congelado y/o crioprecipitado, según corresponda (Ver Capítulos correspondientes).

3. Evaluación continua de la respuesta

- Monitorizar pulso, tensión arterial (central), evaluar gases en sangre, estado ácido base y débito urinario. La evaluación de Hb, Hto, recuento de plaquetas y del estado de coagulación guiará la indicación de componentes de la sangre.

4. Abordaje del sitio de sangrado

Tabla 5. Shock hemorrágico y pérdida de sangre en pacientes obstétricas

Volumen estimado de pérdida	Tensión arterial sistólica	Signos y Síntomas	Grado de Shock
500-1000 (10-15%)	Normal	Taquicardia, palpitaciones, mareos	Compensado
1000-1500 mL (15-25%)	Disminución leve (80-100 mm Hg)	Debilidad, taquicardia, sudoración	Leve
1500-2000 (25-35%)	Disminución moderada (70-80 mm Hg)	Palidez, oliguria	Moderado
2000-3000 mL (35-50%)	Disminución marcada (50-70 mm Hg)	Colapso, anuria	Severo

Adaptado de Int J Gynaecol Obstet 1997 May; 57(2): 219-26

Para decidir la transfusión de glóbulos rojos se recomienda seguir las indicaciones establecidas para los pacientes quirúrgicos ya descritas en otra sección de esta guía. (Transfusión en el período perioperatorio)

7. Transfusión en Pediatría

7.1. Adaptación a la anemia

En los niños la fisiología cardiovascular y su respuesta de adaptación a la anemia son diferentes, en comparación con las de los adultos.

La capacidad de adaptación del miocardio de los recién nacidos es limitada; la frecuencia cardiaca normal en reposo en el neonato (140 ± 20 por minuto) y en los niños mayores (130 ± 20 por minuto) son más altas que en los adultos, lo cual limita también la capacidad para aumentar el volumen minuto.^{230,231,232}

En situaciones de alteraciones del rendimiento cardíaco, como consecuencia directa de las cardiopatías congénitas, la DO_2 se ve afectada. Los niños con cardiopatía congénita cianótica presentan las concentraciones de hemoglobina de hasta 22.0 g/dL, una situación rara en adultos. Estas altas concentraciones de hemoglobina aumentan la viscosidad de la sangre, pudiendo tener consecuencias negativas en flujo microvascular de las redes capilares (más pequeñas en niños que en adultos).

Otra diferencia entre los adultos y los niños es la proporción de hemoglobina fetal en los recién nacidos. La hemoglobina fetal hace que la curva de la saturación del oxígeno por la hemoglobina se desplace hacia la izquierda.²³³ Además de las diferencias en la curva de la disociación del oxígeno, la alta concentración de la hemoglobina fetal también da lugar a cambios en viscosidad como resultado de la disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos.²³⁴

Por otra parte, el rango normal de concentración de la hemoglobina cambia con la edad: 18.5 g/dL a 20 g/dL durante la primera semana de la vida, 11.5 g/dL a 12 g/dL a los 2 meses, 7 g/dL a 12.0 g/dL a los 12 meses, 10 g/dL a 13.5 g/dL a los 9 años y 10 g/dL a 14.0 g/dL en mayores de 12 años.²³⁵

7.2 Eficacia de la transfusión de glóbulos rojos en pacientes pediátricos

Al analizar estudios que intentan responder a la pregunta si la transfusión mejora el transporte y consumo de oxígeno en pacientes pediátricos se detectó que son pocos y todos tienen limitaciones metodológicas.

Dos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con shock séptico^{236,237}, hay un estudio realizado en el posoperatorio de cirugía cardiovascular²³⁸ y un cuarto estudio analizando la cirugía de caterización en pacientes con cardiopatía congénita cianótica²³⁹

En estos estudios al comparar los parámetros hemodinámicos antes y después de la transfusión de CGR se constata un aumento de la concentración de Hb y por consiguiente, la oferta de O_2 , sin embargo se observó un efecto variable sobre el consumo de O_2 .

De igual forma, hay pocos estudios realizados en niños y neonatos que tengan como puntos finales la mortalidad y morbilidad. Una cohorte prospectiva de 1269 pacientes con malaria mostró que la transfusión de CGR disminuye la mortalidad cuando la Hb es menor a 4 g/dL o cuando los pacientes tienen Hb menor a 5 g/dL y tienen disnea.²⁴⁰

Otro estudio llevado a cabo en 2433 pacientes internados, con anemia crónica o aguda, sugiere que mantener una Hb superior a 5g/dL puede resultar beneficioso.²⁴¹

Un estudio retrospectivo realizado en pacientes internados en UCI²⁴² ha mostrado que la transfusión de CGR se asoció a mayor número de días de requerimiento de oxígeno, ventilación mecánica, uso de agentes vasoactivos, días de internación en UCI y estadía global en el hospital. Las conclusiones de este estudio poseen las limitaciones propias de un trabajo retrospectivo y otras, reconocidas por sus autores, como el método para controlar variables confundidoras, la categorización del diagnóstico (en relación a la severidad y pronóstico), la infección intrahospitalaria o morbilidad crónica y la leucorreducción de componentes transfundidos.

Podemos encontrar estudios "no controlados" que sugieren que utilizar estrategias restrictivas para decidir la transfusión reducen la exposición a sangre alogeneica.^{243,244,245}

Los pacientes incluidos en estos y otros estudios fueron sometidos a cirugías de craneosinostosis, trasplante hepático y cirugía cardiovascular²⁴⁶ tolerando niveles de Hb de 6g/dL sin presentar eventos adversos. Cabe aclarar que no se han realizado estudios controlados al respecto.

Los estudios observacionales no proveen suficiente evidencia para realizar recomendaciones claras sobre umbrales óptimos para decidir la transfusión en pacientes pediátricos.

Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico aleatorizado que incluye a 637 pacientes pediátricos internados en una unidad de cuidados intensivos.²⁴⁷

Los umbrales de Hb establecidos para decidir la transfusión fueron similares a los seleccionados para el *TRICC trial* previamente mencionado⁴⁴ (7g/dL versus 9g/dL).

Tal como los resultados arrojados por el estudio en adultos, la estrategia restrictiva para decidir la transfusión demostró ser equivalente a la estrategia liberal, en relación al punto final de falla multiorgánica, y se asoció a una disminución del 44% de transfusión de CGR. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio solo incluye individuos de una población restringida de pacientes (pacientes estables internados en UCI) y no se pueden generalizar las conclusiones a pacientes pediátricos con severa hipoxemia, inestabilidad hemodinámica, sangrado activo o con cardiopatía cianótica.

Las recomendaciones, entonces, provienen hasta el momento, de los resultados de los estudios mencionados, de opiniones de expertos^{248,249,250} y de guías de práctica clínica^{251,252}, las que no pueden ser adoptadas sin ser analizadas y discutidas en forma multidisciplinaria para que sean apropiadas para las necesidades y posibilidades de cada contexto.

Recomendaciones para la indicación de CGR en pacientes pediátricos

El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dL a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada.

Grado de Recomendación 1 A

El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10 g/dL, podría ser apropiado cuando: hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O₂, la que podría ser exacerbada por la anemia.

Grado de Recomendación 1 B

El uso de glóbulos rojos en pacientes asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dL.

Grado de Recomendación 1 C

7.3 Soporte transfusional perioperatorio.

Se seguirán las mismas recomendaciones establecidas para la población adulta teniendo en cuenta el siguiente cálculo de la pérdida estimada de sangre.

La cantidad máxima de pérdida de sangre que puede ser tolerada en niños (previo a la administración de CGR) puede ser calcularse a través de la siguiente fórmula²⁵³

$$\text{MPS (mL)} = [(\text{Hto i} - \text{Hto f})/\text{Hto m}] \times \text{VE}$$

Donde:

MPS: máxima pérdida de sangre tolerable previo a la administración de CGR

Hto i: hematocrito inicial

Hto f: nivel mínimo Hto tolerable según la edad y las enfermedades subyacentes

Hto m: nivel medio del hematocrito definido como: (Hto f + Hto i)/2

VE: volemia estimada (Ver tabla 6)

Por ejemplo si un niño pesa 25 Kg tendrá una volemia estimada de $25 \times 70 = 1750\text{mL}$. Si ese mismo niño ingresa a la cirugía con un Hto inicial de 36% y el Hto final, límite deseado, es de 21%, si aplicamos la fórmula descripta la, MPS tolerable previo a la indicación de la transfusión de CGR sería de 730 mL (los cuales pueden ser reemplazados por soluciones cristaloides o coloides)

Por supuesto, se deberán tener en cuenta situaciones en las que, de acuerdo a la opinión del experto, para el paciente resulte más beneficioso definir un nivel de Hto f más elevado (neonatos pre término, cardiopatía congénita cianótica, falla respiratoria, etc.)

Tabla 6. Valores de Volemia Estimada según la edad

Edad	Volemia Estimada (ml/kg)
Prematuro	90-100
Recién nacido	90-80
Niños de 6 meses a 2 años	80
Niños mayores a 2 años	70

7.4 Pacientes con Talasemia Mayor

Umbral de Hb sugeridos para la transfusión:

Estudios observacionales^{265,266,267} y en recomendaciones de expertos²⁶⁸ sugieren mantener al paciente con Talasemia mayor con un nivel de Hb de 12g/dL, con un nivel pre transfusional de Hb entre 9 y 10g/dL basados en puntos finales relacionados con la calidad de vida de los pacientes.

Existe suficiente evidencia que justifica la transfusión de unidades ABO y Rh idénticas y otros antígenos compatibles (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente para los sistemas Duffy y Kidd) en aquellas poblaciones sometidas crónicamente a estímulos transfusionales (pacientes con talasemia mayor y drepanocitosis)^{254,255,256,257,258,259,260,261}.

Para ello previo a la primera transfusión deberá estudiarse el fenotipo Rh y Kell del paciente con el fin de seleccionar la unidad de CGR, con el fenotipo correspondiente, prevenir la aloinmunización y por consiguiente disminuir el riesgo de una reacción hemolítica tardía.^{262,263,264}

Los pacientes deben recibir componentes leucoreducidos. Es conveniente que la leucoreducción se realice dentro de un período de tiempo no mayor a 24 horas posteriores a la extracción de la unidad.

La edad de la unidad transfundida no debe superar, en lo posible 72 horas pos extracción.

Recomendaciones para la transfusión de CGR en pacientes con Talasemia Mayor

- Seleccionar unidades ABO y Rh idénticas y otros antígenos compatibles (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente si fuera pertinente para los sistemas Duffy y Kidd)
- Seleccionar unidades que hubieran sido leucoreducidas dentro de un período de tiempo no mayor a 24 horas posteriores a la extracción de la unidad y que no superen, en lo posible, 72 horas post extracción.
- Mantener al paciente con un nivel de Hb de 12g/dL
- Mantener un nivel pre transfusional de Hb entre 9 y 10g/dL

Grado de Recomendación 1B

7.5 Transfusión en Neonatología

7.5.1 Transfusión de pequeños volúmenes

Con el fin de disminuir la exposición a donantes y por consiguiente los riesgos a la transfusión alogénica, varios grupos de investigadores sostienen la estrategia de transfundir una dosis de 10 a 20 mL/kg de peso del paciente, administrada en pequeñas alícuotas provenientes de una única unidad de CGR reservada para ese paciente en particular y almacenada hasta la fecha de su vencimiento. La factibilidad, efectividad y seguridad del procedimiento está adecuadamente documentada en ensayos clínicos.^{269,270,271,272,273,274,275,276,277} Si bien cada estudio difiere en la edad del producto utilizado, tipo de anticoagulante, medición de parámetros clínicos y de laboratorio, ninguno ha demostrado consecuencias metabólicas adversas tales como la hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperkalemia e hipernatremia.

7.5.2 Umbrales sugeridos para decidir la transfusión

Se han publicado estudios observacionales que analizan diversos puntos finales, y que demuestran los beneficios de las transfusiones en esta población de pacientes a través de:

- El aumento del volumen minuto y del consumo de oxígeno^{278,279,280,281}
- La disminución de la frecuencia de apneas.^{282,283,284,285}
- El aumento de la presión arterial y mejora en la oxigenación 12 horas posteriores a la administración de la transfusión en neonatos prematuros sometidos a ventilación mecánica asistida²⁸⁶

Por otra parte se han llevado a cabo también varios ensayos^{287,288,289,290} que, si bien tienen importantes defectos metodológicos y carecen de poder analítico para evaluar puntos finales de importancia, estiman que la transfusión se asocia a menor frecuencia de apnea y a mayor ganancia de peso.

El más reciente de los ensayos clínicos realizados en neonatos pretérmino sugiere que una estrategia restrictiva para decidir la transfusión de CGR se asociaría a mayor frecuencia de eventos neurológicos adversos²⁹¹

La adopción estricta de guías clínicas para decidir la transfusión ha demostrado ser una práctica efectiva cuyo impacto se traduce en una disminución de los riesgos asociados a la transfusión y los costos hospitalarios, sin evidencia de consecuencias desfavorables para los pacientes.^{292,293,294,295,296} (Ver tabla 7)

7.5.3 Eritropoyetina en neonatos

Está descripto que la eritropoyetina podría reducir la transfusión de CGR en neonatos de alto riesgo. Sin embargo, y a pesar que los ensayos clínicos randomizados^{297,298,299,300} destinados a evaluar su uso presentan gran variabilidad con respecto a la población estudiada, el esquema de administración de Epo y los criterios transfusionales, concluyen que los pacientes que demostraron tener mejor respuesta a la Epo son los de mayor peso, más maduros y clínicamente más estables, población, por otra parte, con menos probabilidad de requerir transfusiones.

En neonatos críticamente enfermos, prematuros de muy bajo peso al nacer, la utilización de Epo no se refleja en el resultado esperable (disminución del número de exposiciones a donantes) como para que esto signifique una eliminación de la necesidad de transfusiones

Aún administrando la Epo tempranamente (en las primeras 2 semanas de vida) no se reduce el número de transfusiones en neonatos prematuros de bajo peso, según un estudio multicéntrico realizado en Argentina.³⁰¹

Un meta análisis³⁰² demuestra los beneficios de la Epo en aquellos estudios que han utilizado además un criterio restrictivo para la transfusión.

Con el uso de la estrategia de fraccionamiento de la unidad de CGR original aún los pacientes extremadamente prematuros y graves se beneficiarían, pudiendo ser manejados con mínimas exposiciones a donantes.

Sumado a esto, una revisión sistemática de estudios controlados llevada a cabo con el fin de evaluar la respuesta a la Epo en neonatos pretérmino y/o bajo peso, demostró que la administración temprana de la droga (antes de los 8 días de vida) se asoció a un aumento significativo de la tasa de retinopatía del prematuro (estadio 3).³⁰³

Recomendaciones generales para el manejo de la anemia en pacientes Neonatos

- Utilizar la práctica de fraccionamiento de la unidad original a través del uso de bolsas satélites de pequeño volumen (por medio de una conexión estéril o el uso de bolsas cuádruples) que permitan alcanzar el vencimiento original.

Grado de Recomendación 1B

- La adopción de estrategias que permitan el desarrollo y la implementación de guías clínicas para decidir la transfusión.

Grado de Recomendación 1C

- Minimizar la pérdida de sangre secundaria a flebotomías.

Grado de Recomendación 1A

- El uso de eritropoyetina en neonatos prematuros podría ser razonable cuando el peso al nacer es entre 0.8 y 1.3 Kg., siempre que se informe a los padres acerca que esta terapéutica no posee aceptación universal y que tiene aún inciertos efectos a largo plazo³⁰⁴.

Grado de recomendación 1 A

Tabla 7. Evaluar la transfusión de CGR cuando:

Hto	Situación clínica
Hto ≤ 35% a 40%	Ventilación mecánica con requerimiento de una fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂) mayor a 35% a 40% o con una media de presión de aire mayor a 6 a 9cm H ₂ O.
Hto ≤ 28% a 30%	<p>Ventilación mecánica con requerimiento de una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) menor a 35% a 40% o con una media de presión de aire menor a 6 a 9 cm H₂O.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Paciente que ha salido de ARM, pero permanece con un alto requerimiento de O₂ suplementario (> 40%) ● Paciente sometido a un procedimiento de cirugía mayor ● Paciente que presente uno de los siguientes signos de anemia: <ul style="list-style-type: none"> □ Apnea sin causa que la justifique (mas de 12 a 18 episodios por día o 2 episodios/día que requieran ventilación con bolsa y máscara), a pesar del tratamiento con metilxantinas. □ Taquicardia (frecuencia cardíaca > 165 a 180/min) o taquipnea (>80 resp /min) sostenida e inexplicable, por más de 24 a 48 horas □ Inexplicable enlentecimiento en la ganancia de peso (< 10g/día en 4 a 7 días a pesar del aporte calórico adecuado) □ Letargia sin otra causa que la justifique
Hto < 20%	<p>Paciente asintomático con un recuento de reticulocitos ≤ 100000μL</p> <p>Paciente sintomático</p>

Adaptado Herman JA, Manno CS³⁰⁵

7.5.4 Exanguinotransfusión (EXT)

Indicaciones

La indicación primaria de la exanguinotransfusión es la reducción de los niveles de bilirrubina no conjugada para prevenir kernicterus en pacientes que no responden a otros tratamientos.

En la actualidad la enfermedad hemolítica del recién nacido secundaria a incompatibilidad ABO es la indicación más frecuente.

El objetivo es la remoción de glóbulos rojos sensibilizados y del exceso de bilirrubina, con el beneficio de la prevención de la hemólisis y el kernicterus, y el reestablecimiento de valores normales de Hto sin que esto cause una sobrecarga cardíaca.

Momento de realización de la EXT

Si bien la definición del momento de la realización de la EXT está sujeta a controversia debido a que hay múltiples factores involucrados en esa decisión: evidencia de hemólisis, grado de anemia, tasa de incremento de la bilirrubina, edad gestacional y otras condiciones clínicas que pueden hacer al paciente más susceptible a la toxicidad cerebral por la bilirrubina (acidosis, hipoalbuminemia o asfisia). Las indicaciones actuales se basan en observaciones clínicas:

- Considerar un procedimiento dentro de las primeras 9 a 12 horas de vida (EXT temprana) si el paciente presenta: anemia severa (Hb < 10 g/dL) y la tasa de aumento de la bilirrubina es >0.5mg/dL/hora en pacientes bajo tratamiento de fototerapia.³⁰⁶
- Considerar un procedimiento luego de las primeras 9 a 12 horas de vida (EXT tardía) en pacientes estables, recién nacidos de término con EHRN y un nivel de bilirrubina >20mg/dL.³⁰⁷

Recomendaciones para el procedimiento de exanguinotransfusión

- Se recomienda el procedimiento isovolumétrico a través de dos accesos vasculares (para extracción e infusión)
- Un máximo de 5 mL/Kg o 5% de la volemia del paciente puede ser reemplazada durante cada ciclo.
- El total del volumen reemplazado debe ser igual al doble de la volemia del paciente³⁰⁸.
- El componente de elección es el CGR "O" o ABO compatible con el plasma materno y neonatal, Rh D idéntico al determinado en el neonato y negativo para todo antígeno globular determinado en la identificación de anticuerpos irregulares maternos.
- El Hto de la unidad debe ser entre 50% - 60%.
- El cálculo para estimar el volumen a infundir es el siguiente:
Volumen total (mL) = peso del paciente (Kg) x 85 a 100mL/Kg x 2
Volumen absoluto de CGR (mL) = volumen total x 0.45 (Hto deseado)
Volumen real de CGR (mL) = volumen absoluto/Hto de la unidad
Volumen necesario de PFC = vol absoluto requerido - volumen real
- La edad óptima de la unidad es de hasta 5 días
- La irradiación del componente es un requisito ineludible en pacientes que hayan recibido transfusiones intrauterinas y es recomendable en pacientes que no lo hayan hecho. Una vez irradiado el componente debe ser transfundido dentro de las 24 horas post irradiación.
- Debido a las potenciales complicaciones relacionadas con el procedimiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante el mismo, el que debe ser llevado a cabo por personal experimentado y debidamente entrenado.

Grado de Recomendación 1 C

Referencias bibliográficas

1. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-21.
2. Hebert PC, Qun Hu L, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997;156 (Suppl 11):S27-40
3. Weiskopf RB. Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? *Transfusion* 1998;38:517-21
4. Ronco JJ, Montaner JS, Fenwick JC, et al: Pathologic dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in acute respiratory failure secondary to AIDS-related Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 1990; 98:1463-14
5. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, et al: Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1267-1273
6. Steffes CP, Bender JS, Levison MA: Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:512-517
7. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, et al: The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:873-878
8. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18:940-944
9. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, et al: Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ Shock* 1990; 31:419-429
10. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-3029
11. Lorente JA, Landin L, De-Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312-1318
12. Mink RB, Pollack MM: Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18:1087-1091
13. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, et al: Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990; 18:1316-1319
14. Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, et al: Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am J Surg* 1992; 164:22-25
15. Steffes CP, Bender JS, Levison MA: Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:512-517
16. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, et al: Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990; 18:1316-1319
17. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous Po₂ in injured patients. *J Trauma* 1982; 22:741-746
18. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Dpahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1999;27(10):2194-200.
19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992;102(1):208-15.
20. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma* 1995;38(5):780-7.
21. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured

- patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;232(3):409– 18
22. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1686–92.
 23. Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999;115(2):453– 61.
 24. Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; 115(2):453– 61.
 25. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(16):1025– 32.
 26. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996;24(3):517– 24.
 27. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ* 1997;156(Suppl 11):S1– 21.
 28. Roseff SD, Luban NL, Manno CS, et al. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002;42:1398– 413.
 29. Hume HA, Limoges P. Perioperative blood transfusion therapy in pediatric patients. *Am J Ther* 2002;9:396 –405.
 30. The British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433–53.
 31. Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologist task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84(3):732– 47.
 32. Valeri CR, Crowley JP, Loscalzo J. The red cell transfusions trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? *Transfusion* 1998;38:602– 7.
 33. *McFarland JG*. Perioperative Blood Transfusions Indications and Options *Chest* 1999; 115:113S–121S
 34. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990;159:320– 4.
 35. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21(6):860– 6.
 36. Simmons Jr CW, Messmer BJ, Hallman GL, Cooley DA. Vascular surgery in Jehovah's Witnesses. *JAMA* 1970;213:1032– 4.
 37. Henling CE, Carmichael MF, Keats AS, et al. Cardiac operation for congenital heart disease in children of Jehovah's Witnesses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89(6):914–20.
 38. Rosengart TK, Helm RE, DeBois WJ, et al. Open heart operations without transfusion using a multimodality blood conservation strategy in 50 Jehovah's Witness patients: implications for a "bloodless" surgical technique. *J Am Coll Surg* 1997;184(6):618–29.
 39. Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, et al. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:783– 5.
 40. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39:1070– 7.
 41. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A Prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997;174:143– 8.
 42. Carlson JL, Terrin ML, Barton FB, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic kuriyan & carson 324 vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;38:522– 9.
 43. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, et al. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J Trauma* 1987;27:243– 9.
 44. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al, for the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409– 17.
 45. Hebert PC, Wells G, Marshall J, et al, for the Canadian Critical Care Trials Group. Transfusion requirements in critical care: a pilot study [erratum appears in *JAMA* 1995;274(12):944]. *JAMA* 1995;273:1439– 44.
 46. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104: 307– 14.
 47. Lotke PA, Barth P, Garino JP, et al. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. *J Arthroplasty* 1999;14:647– 50.
 48. Topley E, Fischer MR. The illness of trauma. *Br J Clin Pract* 1956;1:770 – 6.
 49. *Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The preoperative transfusion in sickle cell disease study group. *New Engl J Med* 1995;333(4):206–13.
 50. Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002;16:187–99.
 51. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland D, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
 52. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PR. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004;20: 269– 279
 53. Carlson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; 38(6):522–9
 54. Carlson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *J Am Med Assoc* 1998;279(3): 199–205.
 55. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81(Suppl 1):38–45.
 56. Hill SE, van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Phillips-Bute B, Smith PK, Reves JG, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1070– 6.
 57. Carlson JL, Noveck H, Berlin JA, et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42(7):812-8
 58. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit. Care Med* 2001; 29:227-234

59. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555-1562
60. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060
61. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1618-1623
62. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 860-6
63. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776
64. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001; 345: 1230-1236.
65. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:2-10.
66. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:50S-7.
67. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, et al. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sang* 1992; 63:90-5.
68. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, et al. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002;16:39-44.
69. Edna TH, Bjerkset T. Association between blood transfusion and infection in injured patients. *J Trauma* 1992;33:659-61.
70. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20: 159-78.
71. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, Blumberg N. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992;32:517-24
72. Engloren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1180-6
73. Bayer WL, Coenen WM, Jenkins DC, Zucker ML. The use of blood and blood components in 1,769 patients undergoing open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1980;29:117-22.
74. Gollub S, Bailey CP. Management of major surgical blood loss without transfusion. *JAMA* 1966;198:149-52.
75. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990;159:320-4.
76. Carson JL, Spence RK, Poses RM, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-9.
77. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21(6):860-6.
79. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990;159:320-4
80. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34:396-401.
81. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL. Detection, Evaluation, and Management of Anemia in the Elective Surgical Patient *Anesth Analg* 2005;101:1858-61)
82. Williams GD, Bratton SI, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:57-64.
83. Ozier YM, Le Cam B, Chatellier G, et al. Intraoperative blood loss in pediatric liver transplantation: analysis of preoperative risk factors. *Anesth Analg* 1995; 81: 1142-7.
84. Horlocker TT, Nuttall GA, Dekutoski MB, Bryant SC. The accuracy of coagulation tests during spinal fusion and instrumentation. *Anesth Analg* 2001; 93: 33-8.
85. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-1511
86. Haemostasis and Thrombosis Task Force (for the British Committee for Standards in Haematology). Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *British J Haem* 1998; 101: 374-387.
87. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:845-54.
88. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin H. Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 672-677
89. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 mL O₂ / kg(-1) / min(-1). *Anesthesiology* 2000; 92:407-413
90. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-221
91. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al: Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; 43: 235-240
92. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1011-1016
93. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, et al: Acute normovolemic hemodilution: Physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:747-754
94. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 393-402)
95. Smetannikov Y, Hopkins D. Intraoperative bleeding: a mathematical model for minimising haemoglobin loss. *Transfusion* 1996; 36: 832-5
96. Committee on Trauma, American College of Surgeons. *The Advanced Trauma Life Support Program, Instructors Manual*. Chicago, American College of Surgeons, 1988, pp 59-62.

97. Donat R Spahn DR, Cerny V, Cotas TJ, Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 2007, 11:R17 (doi:10.1186/cc5686)
98. Wiencek Wiencek RG, Wilson RF, Demaeo P. Outcome of trauma patients who present to the operating room with hypotension. *Ann Surg* 1989; 55: 338-42
99. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317:235-40.
100. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
101. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
102. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001;135:205-8.
103. Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth Analg* 2003;97:1595-604.
104. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001319
105. The SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
106. Snyder HS: Significance of the initial spun hematocrit in trauma patients. *Am J Emerg Med* 1998, 16:150-153.
107. Greenfield RH, Bessen HA, Henneman PL: Effect of crystalloid infusion on hematocrit and intravascular volume in healthy, non-bleeding subjects. *Ann Emerg Med* 1989, 18:51-55.
108. Kass LE, Tien IY, Ushkow BS, Snyder HS: Prospective crossover study of the effect of phlebotomy and intravenous crystalloid on hematocrit. *Acad Emerg Med* 1997, 4:198-201.
109. Stamler KD: Effect of crystalloid infusion on hematocrit in nonbleeding patients, with applications to clinical traumatology. *Ann Emerg Med* 1989, 18:747-749.
110. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC, Gould SA, Harrison CR, Milam JD, Moise KJ Jr, et al.: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998, 122:130-138.
111. Spahn DR, Schanz U, Pasch T: [Perioperative transfusión criteria]. *Anaesthetist* 1998, 47:1011-1020.
112. Trouwborst A, Tenbrinck R, van Woerkens EC: Blood gas análisis of mixed venous blood during normoxic acute isovolemic hemodilution in pigs. *Anesth Analg* 1990, 70:523-529.
113. McIntyre L, Hebert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E, Blajchman MJ: Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004, 57:563-568. discussion 568
114. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ: Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983, 11:449-451.
115. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J: Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993, 35:584-588. discussion 588-589
116. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL: Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995, 13:619-622.
117. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996, 41:769-774.
118. Davis JW, Kaups KL, Parks SN: Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma* 1998, 44:114-118
119. Davis JW, Kaups KL: Base deficit in the elderly: a marker of severe injury and death. *J Trauma* 1998, 45:873-877
120. Randolph LC, Takacs M, Davis KA: Resuscitation in the pediatric trauma population: admission base deficit remains an important prognostic indicator. *J Trauma* 2002, 53:838-842.
121. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM: Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996, 40:218-222. discussion 222-224
122. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EA, Wappler F, Bouillon B, Rixen D: Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006, 60:1228-1236. discussion 1236-1237
123. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA II, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980;56:824-34.
124. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:541-6.
125. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, et al. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997;85:1196-202.
126. Ichinose F, Uezono S, Muto R, et al. Platelet hyporeactivity in young infants during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999; 88:258-62.
127. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999;89:57-64.
128. Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1998;66: 870-6.
129. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
130. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:978-87.
131. Holmes JH IV, Connolly NC, Paull DL, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002;51:579-86.
132. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991;77:930-6.
133. Laine E, Steadman R, Calhoun L, et al. Comparison of RBCs and FFP with whole blood during liver transplant surgery. *Transfusion*

2003; 43:322-7.

134. Keidan I, Amir G, Mandel M, Mishali D. The metabolic effects of fresh versus old stored blood in the priming of cardiopulmonary bypass solution for pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(4): 949-52
135. Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, et al. Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. *N Engl J Med* 2004;351:1635-44.
136. Hamilton MS, Menitove JE, Buckley S, Peck K, Parton P. Limitation of donor exposures by transfusing PRBC and FFP from the same donor: a feasibility study at a children's hospital. *Transfusion* 2002;42:Suppl:135s. Abstract.
137. Hamilton MS, Menitove JE. Pump priming in heart surgery in infants (Letter). *N Engl J Med* 2005;352:731.
138. Trimble AS, Osborn JJ, Kerth WH et al. The prophylactic of fresh frozen plasma after extra corporeal circulation. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1964, 48, 314-316
139. Boldt J, von Vormann G, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology*, 1990,72, 282-288
140. Kasper SM, Giesacke T, Limpfers P et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiol*, 2001, 95,81-86
141. Von Sömmogy S, Fraunhofer, Jelen- Hesselborg S et al. Aorto- bifemoral bypass. Volumen substitution with plasma or hydroxyethyl starch. *Anesthesist*, 1990, 39, 353-360
142. Wilhelmi M, Franke U, Conhert T et al. Coronary artery bypass grafting surgery without the routine application of blood products. Is it feasible? *Eu J Cardiothorac Surgery*, 2001, 19, 657, 657-661
143. Oliver WC, Beyner FM, Nutall GA et al. Blood loss in infants for open heart operations: albumin 5% vs. fresh frozen plasma in the prime. *Ann Thorac Surg*, 2003,75,1506-1512
144. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sanguinis*, 2002,82,9-14
145. Noddeland H, Tolofsrud S, Svenneving JL et al. Universal solvent/detergent treated fresh frozen plasma- rational and clinical properties. *Thromb Reseach* 2002, 107 (1) S33-S37
146. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998;88:327-33.
147. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. *Transfus Med* 1994;4:251- 68. 2000;40:832-9.
148. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39:1070-7.
149. Vamvakas EC, Craven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of compounding factors. *Transfusion* 2000;40:832-9.
150. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 1984 May;37(5):359-64
151. Crosson JT. Massive transfusion. *Clin Lab Med* 1996; 16: 873-82
152. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD. Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; 34: 481-5; discussion 485-7.
153. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80: 336-42.
154. Ng KF, Lam CC, Chan LC. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2002; 88: 475-80.
155. Ruttman TG, James MF, Finlayson J. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 226-30.
156. Ruttman TG. Haemodilution enhances coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 88: 470-2.
157. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, et al. Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-42.
158. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29: 1261-7.
159. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27-36.
160. Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 348-51.
161. Hardy JF, de Moerloose, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *CAN J ANESTH* 2004 ;51: (4) :293-310
162. DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 2004, 20:13-24.
163. Eddy VA, Morris JA Jr, Cullinane DC: Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am* 2000, 80:845-854.
164. Watts DD, Roche M, Tricarico R, Poole F, Brown JJ Jr, Colson GB, Trask AL, Fakhry SM: The utility of traditional prehospital interventions in maintaining thrombostasis. *Prehosp Emerg Care* 1999, 3:115-122.
165. Bernabei AF, Levison MA, Bender JS: The effects of hypothermia and injury severity on blood loss during trauma laparotomy. *J Trauma* 1992, 33:835-839.
166. Hoey BA, Schwab CW: Damage control surgery. *Scand J Surg* 2002, 91:92-103.
167. Krishna G, Sleigh JW, Rahman H: Physiological predictors of death in exsanguinating trauma patients undergoing conventional trauma surgery. *Aust N Z J Surg* 1998, 68:826-829.
168. Valles J, Santos MT, Aznar J, Martinez M, Moscardo A, Pinon M, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha (IIb)beta (3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002;99(11): 3978-8
169. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Beaumont JL, et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 1999;90(5):1454-61.
170. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole

- blood. *Thromb Haemost* 1999; 81(3):400-6.
171. *Eberst ME, Berkowitz LR.* Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96: 168-79.
 172. *Teirlinck HC, Tangelder GJ, Slaaf DW, Muijtjens AM, Arts T, Reneman RS.* Orientation and diameter distribution of rabbit blood platelets flowing in small arterioles. *Biorheology* 1984; 21: 317-31.
 173. *Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM.* Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol* 1993; 264(4 Pt 2):1239-44.
 174. *Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM.* The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994; 86(2):347-50.
 175. *Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, Tornabene MA.* Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;64(6):1787-9.
 176. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfusion and Apheresis Science* (2004)31: 55-66.
 177. *Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL.* Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971; 174: 794-801.
 178. *Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, et al:* Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 28:S241, 2002
 179. *Marietta M, Facchini L, Pedrazzi S.* Pathophysiology of Bleeding in Surgery *Transplantation Proceedings*2006;38: 812-814
 180. *Hiippala S.* Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74(Suppl 2): 399-407.
 181. *Murray DJ, Olson J, Strauss R & Tinker JH.* Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 839-845.
 182. *Rohrer MJ & Natale AM.* Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20(10):1402-1405.
 183. *Lawson JH & Murphy MP.* Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004; 41(1 Suppl 1): 55-64.
 184. *Hellstern P & Haubelt H.* Indications for plasma in massive transfusion. *Thromb Res* 2002; 107(supplement 1): S19-S22.
 185. *Stainsby D, MacLennan S & Hamilton PJ.* Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85(3): 487-491
 186. *Erber WN.* Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27(1):83-92.
 187. *Stainsby D, MacLennan S & Hamilton PJ.* Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85(3): 487-491.
 188. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology* 2003;122:10-23.
 189. *Hippala S.* Replacement of massive blood loss. *Vox Sanguinis* 1998;74Suppl2:399-407.
 190. *Horseley PJ.* Multiple trauma and massive transfusion. *Anaesthesia* 1997;42:1027-9. Y. Lin, L. Foltz and the British Columbia Transfusion Medicine Advisory Group. Guidelines for Platelet Transfusion *November 200*. <http://www.bloodlink.bc.ca>.
 191. *Groopman, J.E. & Itri, L.M.* Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of National Cancer Institute* (1999), 91, 1616-1634. 122, 130-138.
 192. *Clarke H, Pallister CJ.* Impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin. Lab. Haem* (2005) 27, 1-13
 193. *Horsman M.R. & Overgaard J.* Overcoming tumour radiation resistance resulting from acute hypoxia. *European Journal of Cancer* (1992) 28A, 717-718.
 194. *Vaupel P., Kelleher D.K. & Thews O.* Modulation of tumor oxygenation. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* (1998) 42, 843-848
 195. *Grau C. & Overgaard J.* Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumours. Implications for Clinical Radiooncology 2000* (eds M. Molls & P. Vaupel), pp. 101-112.
 196. *Vaupel P., Thews O., Hoekel M. & Hoekel M.* Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Medical Oncology* (2001)18, 243-259.
 197. *Dunst J.* Hemoglobin level and anemia in radiation oncology: prognostic impact and therapeutic implications. *Seminars in Oncology* 2000; 27: 4-8.
 198. *Teicher B.A.* Hypoxia and drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews* (1994) 13, 139-168.
 199. *Teicher B.A.* Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. *Blood flow and hypoxia. Hematology and Oncology Clinics North America* (1995) 9, 475-506.
 200. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Research* (1990) 50, 3339-3344.
 201. *Teicher B.A., Holden S.A., al Achi A. & Herman T.S.* Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Research* (1990) 50, 3339-3344.
 202. *Teicher B.A.* Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. *Blood flow and hypoxia. Hematology and Oncology Clinics North America* (1995)9, 475-506.
 203. *Wouters B.G., Weppler S.A., Koritzinsky M., Landuyt W., Nuyts S., Theys J., Chiu R.K. & Lambin P.* Hypoxia as a target for combined modality treatments. *European Journal of Cancer*(2002) 38, 240-257.
 204. *Hockel M., Schlenger K., Aral B., Mitze M., Schaffer U. & Vaupel P.* Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Research* (1996a) 56, 4509-4515.
 205. *Hoekel M., Schlenger K., Mitze M., Schaffer U. & Vaupel P.* Hypoxia and radiation response in human tumors. *Seminars in Radiation Oncology* (1996) 6, 3-9.
 206. *Stadler P., Becker A., Feldmann H.J., Hansgen G., Dunst J., Wurschmidt F. & Molls M.* Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*(1999) 44, 749-754
 207. *Besarab A., Bolton W.K., Nissenson A.R., Schwab S.J. & Goodkin D.A.* The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease. *Nephrology Dialysis and Transplantation* (1999) 14, 2043-2044.
 208. *Daneryd P.* Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Seminars in Oncology*(2002) 29, 69-74.
 209. *Cella D., Kallich J., McDermott A. & Xu X.* The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* (2004) 15, 979-986. 48, 244-248
 210. *Scagliotti G.V. & Novello S.* Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* (2001) 34

(Suppl. 4), S91–S94

211. Lind M., Vernon C., Cruickshank D., Wilkinson P., Littlewood T., Stuart N., Jenkinson C., Grey-Amante P., Doll H. & Wild D. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *British Journal of Cancer* (2002) 86, 1243–1249
212. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S., Cremieux P.Y., Demetri G.D., Sarokhan B.J., Slavin M.B. & Glaspy J.A. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* (2002) 95, 888–895.
213. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D., Taylor C., Tchekmedyian S. & Vadhan-Raj S. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem. *Seminars in Hematology* (1997) 34, 20–26.
214. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D., Taylor C., Tchekmedyian S. & Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *Journal of Clinical Oncology* (1997) 15, 1218–1234.
215. Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L. & Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *Journal of Clinical Oncology* (1998) 16, 3412–3425.
216. Littlewood T.J., Nortier J., Rapoport B., Pawlicki M., de Wasch G., Vercammen E., Schuette W., Wils J., Freund M., Bajetta E. & Nortier J.W. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematology and Oncology* (2003) 21, 169–180.
217. Bohlius J, Langensiepen S, Schwzzer G, et al. Erythropoietin for patients with malignant disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 3*. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
218. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetin Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 25 (September 1), 2005: pp. 5960-5972
219. Henke, M, Laszlig, R, Rube, C., et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2003; 362:1255-1260.
220. FDA Public Health Advisory: erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). March 13, 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>.
221. Iron-deficiency United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mort Wkly Rp* 2002;51:897-9
222. Perry GS, Yip R, Zyrkowski C. Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979 through 1993. *Semin Perinatol* 1995;19: 211-21.
223. Beard JL. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl 5): 1288S-94S.
224. Hallak M, Sharon AS, Diukman R, Auslender R, Abramovici H. Supplementing iron intravenously in pregnancy: a way to avoid blood transfusions. *J Reprod Med* 1997; 42:99-103
225. Klapholz H. Blood transfusion in contemporary obstetric practice. *Obstet Gynecol* 1990; 75:940-3
226. Silverman J A, Barreto Jon, Callum JL. The Appropriateness of Red Blood Cell Transfusions in the Peripartum Patient. *Obstet Gynecol* Vol. 104 NO 5 PART 1, 2004
227. Mortalidad materna en la Argentina: diagnóstico para la reorientación de políticas y programas de salud <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/Resumen%20ejecutivo.pdf>
228. Department of Health. Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994/96. London: HMSO, 1998. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997; 104: 275-277.
229. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *BaillieÁre’s Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000; 14: -18
230. Lacroix J, Gauthier M, Beaufils F, editors. Urgences et soins intensifs pédiatriques. Montre´al (Canada): Les Presses de l’Universite´ de Montre´al et Doi; 1994.
231. Bard H, Fouron JC, Chessex P, Wildness JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998;132: 630– 4.
232. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Wildness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994;125:278–82.
233. De Halleux V, Truttmann A, Gagnon C, Bard H. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Semin Perinatol* 2002;26:411– 5.
234. Riopel L, Fouron JC, Bard H. Blood viscosity during the neonatal period: the role of plasma and red blood cell type. *J Pediatr* 1982;100:449–53.
235. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski’s hematology of infancy and childhood. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1–1914.
236. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, Metz RI, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990;18:1316– 9.
237. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1087– 91,
238. Seear M, Wensley D, MacNab A. Oxygen consumption–oxygen delivery relationship in children. *J Pediatr* 1993;123:208– 14,
239. Beekman RH, Tuuri DT. Acute hemodynamic effects of increasing hemoglobin concentration in children with a right to left ventricular shunt and relative anemia. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 357– 62.
240. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002;359:494– 5
241. Lackritz EM, Campbell CC, Reubush TK, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW, et al. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; 340:524– 8
242. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NLC. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *J Pediatr* 2003;142:123– 7
243. Hentschel S, Steinbok P, Cochrane DD, et al. Reduction of transfusion rates in the surgical correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg* 2002;97:503–9.
244. Steinbok P, Heran N, Hicdonmez T, Cochrane DD, et al. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of coronal and metopic craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2004;20: 445– 52.

245. Javan B, De Villa V, Luk HN, et al. Perioperative normovolemic anemia is safe in pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;77(9):1394–8,
246. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, et al. Efficacy of a criterion-driven transfusion protocol in patients having pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(4):953–8
247. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;365:1609-19.
248. Roseff SD, Luban NL, Manno CS, et al. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42:1398–413.
249. Hume HA, Limoges P. Perioperative blood transfusion therapy in pediatric patients. *Am J Ther* 2002; 9:396 –405.
250. Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, Luban NLC, Strauss RC. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 1991;145:787– 96.
251. Experts Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusions for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156(Suppl 11):S1–24. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force.
252. Transfusion guidelines for neonates and older children *British Journal of Haematology* (2004); 124: 433–453
253. Guay J, de Moerloose P, Lasne D. Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children. *CAN J ANESTH* 2006 ;53(6): 59–67:
254. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990;76: 1431-7.
255. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322:1617-22.
256. Norol F, Nadjahi J, Bachir D, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell patients. *Transfus Clin Biol* 1994;1:27-34.
257. Moreira G, Bordin JO, Kuroda A, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donor and recipients in Brazil. *Am J Hematol* 1996;52:197-200.
258. Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73.
259. Olujohungbe A, Hambleton I, Stephens L, et al. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br J Haematol* 2001;113:661-5.
260. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42: 37-43
261. Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, et al. Red cell immunization in beta thalassemia major. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:657-60.
262. Olujohungbe, A., Hambleton, E., Stephens, L., Serjeant, B. & Serjeant, G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *British Journal of Haematology* (2001), 113, 661–665
263. Singer, S.T., Wu, V., Mignacca, R., Kuypers, F.A., Morel, P. & Vichinsky, E.P. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* (2000), 96, 3369–3373.
264. Felú Torres A, Bonduel M, Sciuicatti G, del Pozo A, Roldán G, Ciaccio M, Orazi V, Fano V, Ozuna B, Lejarraga H, Sackmann Muriel F, B Talasemia Mayor en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*2002; 62:124-134
265. Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., Beguin, Y. & De Stefano, P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in b-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* (1997), 37, 135–140.
266. Prati, D. (2000) Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta thalassaemia major. *Vox Sanguinis*, 79, 129–137.
267. Olivieri, N.F. The b-thalassemsias. *New England Journal of Medicine* (1999), 341, 99–109.
268. Thalassemia International Federation. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia.(<http://www.thalassemia.org.cy/Publications.htm>). Acceso15/06/04
269. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K: AS-1 red blood cells for neonatal transfusions: A randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996;:873–8
270. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K: Feasibility and safety of AS-3 red blood cells for neonatal transfusions. *J Pediatr* 2000; 136 :215–9
271. Liu EA, Mannino FL, Lane TA: Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125 :92–6
272. Lee DA, Slagel TA, Jackson TM, Evans CS: Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older, unwashed packed red blood cells. *J Pediatr* 1995; 126 :280–6
273. Wood A, Wilson N, Skacel P: Reducing donor exposure in preterm infants requiring multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72 :F29–33
274. Goodstein MH, Locke RG, Włodarczyk D: Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. *J Pediatr* 1993; 123 :783–8
275. Lee DA, Slagel TA, Jackson TM, Evans CS. Reducing blood donor exposure in low birth weight infants by the use of older unwashed packed red blood cell. *J Pediatr* 1995;126:280-6
276. Cook S, Gunter J, Wissel M. Effective use of strategy using assigned red cell units to limit donor exposoure for neonatal patients. *Transfusion*1993;33:379-83
277. Strauss RG: Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000; 40: 1528–40
278. Stockman JA III, Clark DA. Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. *Am J Dis Child*. 1984;138:828–830
279. Alverson DA, Isken VH, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1988;113:722–726
280. Hudson I, Cooke A, Holland B, et al. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch Dis Child*. 1990;65:672–675
281. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr*. 1994;125:278–282
282. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics*. 1987;80:79–84
283. Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72:F194–F196

284. DeMaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR. Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. *J Pediatr*. 1989; 114:1039-1041
285. Sasidharan P, Heimler R. Transfusion-induced changes in the breathing pattern of healthy preterm anemic infants. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12: 170-173
286. James L, Greenough A, Naik S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates. *Eur J Pediatr*. 1997;156: 139-141.
287. Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant. *Am J Dis Child*. 1984;138:831-833
288. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol*. 1989;9:246-253
289. Meyer J, Sive A, Jacobs P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants. *Acta Paediatr*. 1993;82:30-34
290. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999;104:514-518
291. Bell EF, Ronald G, Strauss RG, John A, Widness JA, Larry T, MahoneyLT, et col Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants *Pediatrics* 2005; 115(6): 1685-91
292. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birthweight infants. *J Pediatr* 1996; 129:680-687
293. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke BC, Obladen M: Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birthweights less than 1000g. *J Pediatr* 2000; 136:220-224
294. Strauss RG: Red blood cell transfusion practices in the neonates. *Clin Perinatol* 1995; 22:641-655
295. Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH: Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions. *J Perinatol* 1998; 18:92-97
296. Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sanguinis* 2005; 88:107-113
297. Maier RF, et al The effect of epoetin beta on need for transfusión in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 1994;330: 918-23
298. Meyer MP, et al, Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of double- blinded , placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994;93:918-23
299. Shannon KM, et al. Recombinant erithropoietin stimulates erythropoiesis and reduces eritrocite transfusión in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95;1-8.
300. Ohls RK, ET AL. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2001; 108:934-42
301. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* (2000) 105: 1066-1072.
302. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusion in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41:406-15
303. Ohlsson A, Aher SM Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review) *The Cochrane Library* 2006, Issue 3.
304. Widness JA, Strauss RG. Recombinant erythropoietin in treatment of the premature newborn .*Semin Neonatal* 1998; 3: 163-7
305. Herman JA, Manno CS, Pediatric Transfusion Therapy AABB Press Bethesda Maryland, 2002
306. Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. En: Christensen RD, de. Hematologic problems of the neonate. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 185-207.
307. Petrec SM Perinatal hematology: Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995;22:561-92.
308. Warkentin PI. The blood and hematopoietic system: Blood component therapy for neonate. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal - perinatal medicine: Diseases of the newborn and the fetus, 6 th de. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1997:1252-87



3

Recomendaciones para el uso de concentrados de plaquetas (CP)

1. Conceptos Generales

1. Previo a la transfusión de plaquetas debe establecerse la causa de la trombocitopenia. Esto es crítico dado que las transfusiones de CP no están indicadas en todas las causas y podrían estar contraindicadas en ciertas condiciones clínicas (por ej: trombocitopenia inducida por heparina, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica).
2. Una vez que se ha identificado la causa de la trombocitopenia, la decisión de transfundir al paciente no debe estar basada únicamente en el recuento de plaquetas, si no en la evaluación clínica del paciente.
3. Con el fin de minimizar el requerimiento de CP (debido al riesgo residual de la transfusión aunque se hubieran tomado todas las medidas pertinentes para asegurar su calidad) se deben evaluar los siguientes parámetros:
 - Estado clínico del paciente (sangrado activo, hipertermia, esplenomegalia, grado de anemia)
 - Producción, destrucción o disfuncionalidad plaquetaria
 - Recuento de plaquetas en el momento de la indicación
 - Tratamientos farmacológicos concomitantes (anfotericina, anti-agregantes, p.ej. AAS)
 - Estado de su hemostasia
 - Respuesta previa a la transfusión de CP
 - Procedimientos invasivos a realizar

2. Selección del componente según ABO y Rh

Las plaquetas expresan antígenos ABH en su superficie, resultado de una mezcla de antígenos intrínsecos y extrínsecos, adsorbidos del plasma.¹

La transfusión de plaquetas A, a receptores O, comparada con la de transfusión de plaquetas ABO compatibles, resulta en una reducción de un tercio en la respuesta de la recuperación in-vivo de esas plaquetas. Las ABO incompatibles son removidas de la circulación en los primeros 10 a 30 minutos de la transfusión^{2 3}.

La transfusión de plaquetas incompatibles para el ABO del receptor se refiere a incompatibilidad con el antígeno presente en las plaquetas y las isohemaglutininas del plasma que contienen los concentrados plaquetarios. El contenido de plasma de una unidad de aféresis es de 400-500 mL y en un rango entre 50 a 70 mL en plaquetas obtenidas de una unidad de sangre entera.

La presencia de isohemaglutininas en el concentrado de plaquetas de un donante O destinado a un receptor A o B puede producir hemólisis cuando el título de aglutininas supera 1:64. El riesgo es mayor si se trata de plaquetas de aféresis por el mayor volumen de plasma, de la unidad en cuestión (título mayor de 1:64). La prevalencia de donantes con un elevado título de isohemaglutininas en el grupo O varía entre 10% y 20 %⁴. Es por esto que se recomienda reducir el volumen de plasma en el caso de plaquetas ABO no compatibles en las transfusiones a niños o neonatos.

La formación de inmuno-complejos en grandes cantidades luego de la transfusión de plaquetas y/o plasma incompatibles puede producir cambios en la inmunidad celular y en los procesos inflamatorios que contribuyen, al menos en parte, a las reacciones adversas reportadas.⁵

Estudios realizados en pacientes oncohematológicos indican que aquellos que recibieron transfusiones de CP ABO no idénticas presentan peores resultados medidos en diversos puntos finales (refractoriedad, duración de la remisión y aumento en la mortalidad)^{6, 7, 8}.

Asimismo dos estudios^{9, 10} que incluyen a pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, demuestran que aquellos que recibieron al menos una transfusión de CP ABO no idéntica presentaron un mayor requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, tuvieron más días de estadía y mayor mortalidad hospitalaria.

Recomendaciones para la selección del CP según ABO y Rh

- El grupo ABO de los CP debe ser respetado tanto como sea posible.

Grado de Recomendación 1 B

- La administración de plaquetas ABO no idénticas es una práctica transfusional aceptable. En particular cuando hay escasez de concentrados plaquetarios o cuando el paciente requiere plaquetas HLA compatibles y las mismas no son ABO idénticas.

Grado de Recomendación 2 C

- Las plaquetas grupo O sólo podrán ser usadas para pacientes de grupos A, B y AB si se ha realizado la determinación del título de isohemaglutininas y éstas no presentan altos títulos de anti-A y anti-B ($\geq 1:64$)
- Los bancos de sangre y servicios de hemoterapia deben estar alerta acerca de la posibilidad de hemólisis debida a transfusión de concentrados de plaquetas grupo O a pacientes de otros grupos ABO, particularmente en niños.

Grado de Recomendación 1 C

- La transfusión de concentrados de plaquetas ABO no idénticos debe ser considerada como causa de refractoriedad plaquetaria (ver la sección 5 "refractoriedad plaquetaria")

Grado de Recomendación 1 B

3. Indicaciones Profilácticas

3.1 Pacientes estables con insuficiencia medular (secundaria a aplasia medular, enfermedades hemato-oncológicas, quimioterapia, y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas)

El abordaje profiláctico para la transfusión de CP está basado en el concepto de mantener un mínimo recuento de plaquetas por encima del cual se prevenga el riesgo de una hemorragia que ponga en peligro la vida del paciente.¹¹ Las bases fisiopatológicas que sustentan la práctica de la transfusión profiláctica de plaquetas, están basadas en 3 estudios que sugieren que la transfusión de plaquetas podría proveer de la integridad y funcionalidad vascular necesaria para prevenir una hemorragia en pacientes con recuentos de plaquetas $< 5 \times 10^9/L$.^{12, 13, 14}

Si bien un estudio temprano concluye que un umbral de plaquetas de $\leq 20 \times 10^9/L$ es apropiado para considerar la transfusión profiláctica de CP¹⁵, las conclusiones no deberían ser tomadas en cuenta sin cuestionamientos ya que cuando se estableció ese umbral una práctica habitual era el uso de ácido acetilsalicílico como antitético, con consecuencias sobre la funcionalidad plaquetaria. Cabe remarcar que los pacientes estudiados tenían también otros factores que predisponen al sangrado (fiebre, sepsis, CID) y aún así no presentaron hemorragias con recuentos por encima de ese valor.

Hay una considerable cantidad de estudios que demostraron que un umbral de $10 \times 10^9/L$ es seguro en pacientes sin factores de riesgo adicionales tales como: sepsis, uso concomitante de determinadas drogas, otras anormalidades de la hemostasia, esplenomegalia marcada, fiebre persistente $> 38^\circ C$.

Numerosos estudios coinciden en los resultados relacionados con diversos puntos finales (el mencionado umbral no aumenta la probabilidad de sangrado, ni de requerimiento de transfusión de CGR, y hay una marcada disminución del número de CP transfundidos).^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28}

Más aún, algunos de ellos sostienen que el sangrado espontáneo rara vez se produce cuando el recuento es igual o superior a $5 \times 10^9/L$.^{29, 30, 31, 32} Asimismo, estudios de menor calidad metodológica^{33, 34, 35, 36, 37} confirman que los pacientes con cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los localizados en SNC y tumores ginecológicos, melanoma, vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) se beneficiarían al recibir transfusiones con umbrales iguales o superiores a $20 \times 10^9/L$.

Recomendaciones para transfusiones profilácticas de CP en pacientes estables

En pacientes con insuficiencia medular secundaria a aplasia medular, enfermedades hemato-oncológicas, quimioterapia, y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $10 \times 10^9/L$.

Grado de Recomendación 1 A

En pacientes con cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los localizados en SNC y tumores ginecológicos, melanoma, vejiga o colon, con grandes sitios de necrosis tumoral) el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $20 \times 10^9/L$.

Grado de Recomendación 1 B

3.2 Procedimientos Invasivos

Si bien hay abundante literatura relacionada con la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes clínicamente estables, pocos son los que estudiaron el umbral apropiado de plaquetas en pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos y/o cirugías. Si bien se estableció (y ha sido ampliamente adoptada) por consenso general la necesidad de un recuento previo a la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos, de $50 \times 10^9/L$.³⁸, esta recomendación no tiene evidencia científica de suficiente calidad metodológica que la sustente.

La literatura reciente sugiere que un nivel de $50 \times 10^9/L$ resulta un requerimiento demasiado alto para determinados procedimientos como por ejemplo la biopsia hepática, la punción lumbar o la colocación de catéteres vasculares. Un estudio que realiza un análisis multivariado de los factores de riesgo que predisponen al sangrado determina que el mejor predictor de hemorragia durante un procedimiento no es el recuento de plaquetas previo al mismo sino la historia de sangrado reciente, lo que se debe a la alteración en la integridad del endotelio, lesiones mucosas locales o defectos anatómicos.³⁹ La experiencia del operador y las complicaciones relacionadas con el procedimiento en sí, son otras variables de peso en el momento de definir las causas de riesgo de sangrado.⁴⁰

Se han publicado numerosos artículos que estudiaron el nivel de plaquetas apropiado en diversos procedimientos invasivos en pacientes con trombocitopenia.

3.2.1. Biopsia hepática

La aceptada recomendación de la necesidad de un nivel de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ para realizar este procedimiento se basa en dos estudios^{41,42} que demuestran que el riesgo de sangrado en pacientes con $50 \times 10^9/L$ plaquetas no es mayor que el de pacientes con valores normales. Un estudio más reciente propone que un recuento de plaquetas de $30 \times 10^9/L$ es seguro en pacientes sometidos a una biopsia hepática por vía transyugular⁴³ ya que demuestra que no hay mayor riesgo de sangrado en pacientes con ese recuento que en pacientes con recuentos mayores. Este último es retrospectivo descriptivo y no posee un grupo control que incluya pacientes sin transfusiones previo al procedimiento. En la biopsia hepática transyugular la complicación potencial mayor es la ruptura de la cápsula hepática durante la toma de la muestra la cual ocurre en el 4.4 % de los procedimientos^{44,45} con marcada influencia de 2 causas: la experiencia del operador y el tamaño del hígado.⁴⁶

3.2.2. Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar

Un trabajo descriptivo prospectivo⁴⁷, tuvo como objetivo analizar el riesgo de epistaxis y hemorragia pulmonar en pacientes con trombocitopenia posterior a un trasplante de médula ósea. Todos los pacientes habían recibido transfusiones para mantener un recuento de plaquetas $20 \times 10^9/L$. Se describen complicaciones en 7 de 58 (12 %) pacientes trombocitopénicos, 77 % de ellos presentaban un recuento inferior a $50 \times 10^9/L$ y 20% inferior a $20 \times 10^9/L$. Todos los episodios fueron leves o moderados, excepto un episodio de epistaxis severa ocurrida en un paciente que había presentado epistaxis previamente y que tenía un recuento de plaquetas de $18 \times 10^9/L$. Un segundo estudio⁴⁸, una cohorte prospectiva en adultos que analiza un total de 720 procedimientos en 38 pacientes post trasplante de pulmón y 659 con otros diagnósticos, demuestra que el riesgo de sangrado relacionado con el procedimiento es mayor en pacientes que recibieron trasplante de pulmón. Asimismo concluye que la probabilidad de presentar hemorragia es independiente de parámetros de la coagulación, recuento de plaquetas, drogas inmunosupresoras e ingesta de aspirina. Se observó, sin em-

bargo, que el riesgo de sangrado estaba relacionado con la duración del procedimiento (más de 45 minutos) y con la edad de los pacientes (mayores a 65 años).

3.2.3. Colocación de catéteres centrales

Se han llevado a cabo diversos estudios descriptivos (prospectivos o retrospectivos)^{49,50,51} que coinciden en establecer como causa de riesgo de sangrado el nivel de experiencia del operador aún en pacientes con alteraciones de la hemostasia y trombocitopenia asociada. Sólo un estudio establece causalidad entre un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ y riesgo de hemorragia severa.⁵²

3.2.4. Punción lumbar

Las punciones lumbares pueden ser hechas con un recuento de plaquetas $\geq 10 \times 10^9/L$ en pacientes con LLA.⁵³ En pacientes con LMA y otras patologías, las punciones lumbares deberán ser realizadas con un recuento superior a $25 \times 10^9/L$.

3.2.5. Cirugía cardíaca *bypass* cardiopulmonar

La falta de evidencia científica relacionada con el uso de componentes en la cirugía cardiovascular queda demostrada por la amplia variabilidad en el uso de los mismos (de 3 a 83% para CGR y de 0 a 40% para el uso de CP)^{54,55}.

Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario desarrollan algún grado de sangrado microvascular secundario a una disfunción plaquetaria transitoria y reversible (asumida como la principal causa)^{55,56,57,58,59,60,61} y a la disminución del número de plaquetas.

El único estudio aleatorizado y que incluye a 28 pacientes, demostró que la administración profiláctica de plaquetas luego de la cirugía cardíaca no disminuyó el grado de hemorragia ni la cantidad de componentes transfundidos.⁶²

Las transfusiones de plaquetas en estos pacientes deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiendo descartado otras causas de alteración de la hemostasia y descartando un sangrado quirúrgico) y/o cuando el paciente tiene un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$.

3.2.6. Otros procedimientos invasivos

La ausencia de evidencia relacionada con la administración de plaquetas en otros procedimientos invasivos tales como la biopsia transbronquial⁶³, endoscopia digestiva⁶⁴, la punción biopsia de médula ósea, la endoscopia digestiva y la laparotomía, hace que se asuma como nivel seguro de plaquetas un recuento $\geq 40 \times 10^9/L$, basado en un reconocido consenso de expertos.⁶⁵

Recomendaciones de umbrales de plaquetas en diversas intervenciones quirúrgicas*		
Intervención	Umbral de plaquetas sugerido	Grado de Recomendación
Neurocirugía	$\geq 100 \times 10^9/L$	1 C
Biopsia hepática	$\geq 50 \times 10^9/L$	2 B
Bypass cardiopulmonar	$\geq 50 \times 10^9/L$	1 A
Cirugía mayor en pacientes con leucemia	$\geq 50 \times 10^9/L$	1 C
Endoscopia digestiva	$\geq 40 \times 10^9/L$	1 C
Colocación de catéter central	$\geq 40 \times 10^9/L$	1 B
Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar	$\geq 30 \times 10^9/L$	1 B
Biopsia Hepática por vía transyugular	$\geq 30 \times 10^9/L$	1 B
Punción lumbar LMA y otras	$\geq 25 \times 10^9/L$	1 C
Punción lumbar LLA	$\geq 10 \times 10^9/L$	1 B

*Cuando se efectúa una transfusión de plaquetas previo a todo procedimiento es crítica la realización del recuento post transfusional, con el fin de verificar si se ha alcanzado el valor esperable.

La transfusión debe realizarse, una vez que el paciente se encuentre en el ámbito donde se llevará a cabo el procedimiento e inmediatamente antes del mismo, evitando así, transfusiones innecesarias en caso de suspensiones.

3.3 Destrucción periférica de origen inmunológico (Púrpura Trombocitopénica Aguda, Trombocitopenias asociadas a enfermedades autoinmunes o a SIDA, etc)

Recomendación

La transfusión de plaquetas como medida profiláctica **no está indicada**, dada la fisiopatología de la plaquetopenia, debiendo ser consultado el médico hematólogo ya que estas afecciones requieren de tratamiento médico, no transfusional, a excepción de pacientes que presenten hemorragia de SNC, fondo de ojo o gastrointestinal activa.

Grado de Recomendación 1A

3.4 Consumo/Secuestro Plaquetario (Coagulación Intravascular Diseminada, microangiopatías trombóticas, hiperesplenismo, síndrome de Kasabach-Merritt)

Recomendación

La indicación transfusional y su dosis debe ser evaluada por el médico hematólogo, en base a estudios de laboratorio que precedan a la indicación.

En los casos de pacientes con hiperesplenismo que serán sometidos a una intervención quirúrgica, la transfusión de plaquetas deberá efectuarse en forma concomitante o inmediatamente antes de iniciar el procedimiento.

Grado de Recomendación 2 C

3.5 Disfunción plaquetaria

Secundaria a drogas antiplaquetarias (AAS, clopidrogel)

Secundaria a enfermedades congénitas (Enf de Glanzmann)

Secundaria a uremia

Aunque no se ha conseguido dilucidar completamente la patogenia de la diátesis hemorrágica en la uremia, los estudios realizados apuntan hacia la existencia de una alteración de la funcionalidad plaquetaria de su interacción con el subendotelio vascular^{66,67,68}, ya que no se han descrito alteraciones importantes de la coagulación o la fibrinólisis en estos pacientes.

En pacientes con disfunción congénita de las plaquetas no está indicada la transfusión profiláctica de CP. Cuando se trata de pacientes que están bajo tratamiento con drogas antiplaquetarias, el riesgo de sangrado se previene con el monitoreo médico adecuado de esos tratamientos.

Recomendaciones para prevenir o tratar el sangrado por disfunción plaquetaria de origen urémico

1. Corrección de la anemia: Es conocido que la anemia juega un papel importante en la alteración de la hemostasia primaria en la uremia, tal como se ha explicado en otra sección de esta guía. Además, se ha descrito que las transfusiones sanguíneas para conseguir un hematocrito $> 30\%$ acortan el tiempo de sangría^{69,70}. La introducción de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal ha demostrado de forma fehaciente el papel importante del hematocrito bajo en la diátesis hemorrágica del paciente urémico⁷¹. Por lo tanto, la prevención o la corrección de la anemia severa en los pacientes con insuficiencia renal constituye una aproximación racional en el tratamiento y profilaxis del sangrado urémico.

2. Desmopresina (DDAVP): ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes urémicos⁷². Su efecto hemostático es rápido, apareciendo a los pocos minutos de su administración, pero la duración de su acción es corta (4-6 horas), y presenta un agotamiento de la respuesta (taquifilaxia) cuando se administra de forma repetida, de forma que su eficacia hemostática se va reduciendo después de la 2ª dosis⁷³. Su mecanismo de acción no está claramente establecido, aunque se ha relacionado con la liberación de multímeros de alto peso molecular de FvW por la célula endotelial^{74,75} y con el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas.⁷⁵

3. Crioprecipitado: Su administración en pacientes urémicos acorta el tiempo de sangría y mejora las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes⁷⁶.

Aunque su mecanismo de acción es desconocido, se ha postulado que estaría mediado por el aporte de multímeros de alto peso molecular del FvW, aunque otros componentes del crioprecipitado podrían contribuir también a la mejora, ya que la adición de anticuerpos frente al FvW no bloquea totalmente el efecto hemostático del crioprecipitado. Probablemente otras proteínas adhesivas presentes en el crioprecipitado, como la fibronectina contribuyan a su efecto hemostático.

4. Estrógenos conjugados: Se ha descrito que la administración de estrógenos conjugados, tanto por vía oral como endovenosa, a dosis elevadas acorta el tiempo de sangría y reducen el sangrado urémico^{77,78, 79}. Sin embargo, esta mejoría de la hemostasia primaria no parece asociarse con una mejora del funcionalismo plaquetario.

Grado de Recomendación 1 B

4. Indicaciones Terapéuticas

4.1 Insuficiencia medular

Recomendación

Cuando la trombocitopenia está asociada con sangrado activo, en particular gastrointestinal, pulmonar y del SNC se indica la trasfusión de plaquetas para mantener un recuento \geq de $50 \times 10^9/L$

Grado de Recomendación 1 C

4.2 Destrucción periférica de origen inmunológico

Recomendación

En las trombocitopenias severas por rápido consumo periférico por autoanticuerpos, solo está indicado transfundir en presencia de sangrado gastrointestinal, hemorragia del SNC u ocular, independientemente del resultado del recuento de plaquetas (lo cual no anula la necesidad de obtener el recuento); esta terapia debe ser precedida del tratamiento médico adecuado, para bloquear el consumo de las plaquetas rodeadas por anticuerpo y disminuir la producción del autoanticuerpo, que es el único tratamiento etiológico.

Grado de Recomendación 1 C

4.3 Consumo/secuestro plaquetario

Recomendación

Se indica transfusión de plaquetas cuando el sangrado está vinculado a la trombocitopenia y no a las causas del consumo o secuestro, esta indicación debe ser discutida entre el médico tratante y el hemoterapeuta.

La transfusión de CP deberá ser considerada en situaciones de severa trombocitopenia, en particular en pacientes con sangrado activo o con riesgo de sangrado (previo a un procedimiento invasivo). En estos casos se recomienda intentar mantener el nivel de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$

Grado de Recomendación 1 C

4.4 Disfunción plaquetaria

Recomendación

Independientemente del número de plaquetas, ante la presencia de sangrado debe indicarse la transfusión. Esta indicación debe ser monitoreada por el médico hematólogo tratante y por el hemoterapeuta.

Grado de Recomendación 1 C

4.5 Hemorragia masiva

Ver sección Transfusión masiva

5. Refractariedad Plaquetaria

Definición

Es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas luego de la transfusión de CP, de acuerdo a lo esperado.

Etiología

Las causas de la refractariedad plaquetaria pueden ser clasificadas en inmunológicas y no inmunológicas.

Causas inmunológicas #	Causas no inmunológicas
Aloanticuerpos antiplaquetarios (HLA-HPA)	Infecciones, sepsis
Otros anticuerpos (autoanticuerpos plaquetarios, anticuerpos inducidos por drogas, ABO)	Anfotericina B, Vancomicina, Heparina
Complejos inmunes	Esplenomegalia CID Sangrado

Se define como aloinmunización plaquetaria a la formación de aloanticuerpos dirigidos contra las plaquetas transfundidas.

Las plaquetas contienen antígenos compartidos con otros sistemas como el HLA y ABO así como antígenos propios (HPA)

Los aloanticuerpos que más frecuentemente se generan en los pacientes politransfundidos con plaquetas son^{80,81}:

- Anti-HLA: Clase I (A-B-C)
- Anti-HPA: 5b/1b/5a/2b/1a

Prevalencia

Según los resultados de un estudio multicéntrico⁸², en pacientes con leucemia mieloide aguda, sin anticuerpos anti HLA en un comienzo, la prevalencia de aloinmunización, refractariedad y refractariedad secundaria a aloinmunización fue de 45%, 16% y 13% respectivamente. Esta última disminuye a 4% si los pacientes son transfundidos con CP leucorreducidos.

La refractariedad plaquetaria por factores no inmunes puede ocurrir hasta en un 80% de los pacientes.⁸³

Diagnóstico

El diagnóstico se hace relacionando: el recuento de plaquetas del paciente inmediatamente antes y después de la transfusión (generalmente entre 15 minutos a 1 hora post transfusión), el recuento de plaquetas de la unidad o unidades transfundidas y la superficie corporal del paciente, lo que da, mediante una fórmula que relaciona estos parámetros entre sí el *Incremento Corregido (IC)*:

El *IC* es: el aumento del recuento de plaquetas en un microlitro de sangre después que el paciente es transfundido con 1×10^{11} plaquetas por metro cuadrado de superficie corporal

$$IC = \frac{IP(\text{Recuento plaq.post.transfus} - \text{Recuento pre-transfus}) \times \text{superficie corporal (m}^2\text{)}}{\text{n}^\circ \text{ de plaquetas transfundidas (x } 10^{11}\text{)}}$$

Se considera que un paciente es refractario cuando su *IC* es $< 7,5 \times 10^9/L$.

El objetivo de la leucorreducción de los componentes celulares de la sangre, para la realización de transfusiones a pacientes que son candidatos a recibir trasplantes de órganos sólidos, es reducir la incidencia de aloinmunización HLA.

Recomendaciones para el manejo y abordaje terapéutico de la refractariedad plaquetaria

Se sospecha refractariedad:

Seleccionar CP de plaquetas ABO compatibles para la transfusión. La recuperación plaquetaria cuando se transfunde CP ABO incompatible está inversamente relacionada a los títulos de isohemaglutininas del receptor (el receptor 0 tiene alo anti-A y anti-B)^{84,85}

Grado de Recomendación 1 B

Seleccionar CP con menos de 48 horas de extraídas.⁸⁶

Grado de Recomendación 1 B

- Identificar la causa de la refractariedad.
- En caso que no sea de origen inmune, evaluar y abordar la condición clínica subyacente a la refractariedad.

Una vez descartada la causa no inmune, sospechar refractariedad aloinmune y proceder a la realización de anticuerpos HLA. Si fueran positivos deberíamos seleccionar donantes compatibles, ya sea a través de la técnica de linfotoxicidad (LCT) o la técnica de inmovilización de antígenos específicos con anticuerpos monoclonales (MAIPA)^{87,88}. Dado que los anticuerpos anti HPA son poco frecuentes, no se recomienda su detección en la primera etapa de la investigación de la refractariedad.

Grado de Recomendación 2 B

Si se identifica la especificidad HLA y se encuentran donantes compatibles, administrar CP ABO idénticas HLA compatibles.

Si la respuesta a los CP administrados es pobre, sospechar aloinmunización contra anticuerpos anti HPA o ABO, o una causa no inmune de refractariedad.

Grado de Recomendación 2 B

El manejo de los pacientes para los que no se encuentran unidades compatibles, podría hacerse a través de la administración de dosis más altas de CP provenientes de donantes múltiples .

Grado de Recomendación 1 C

Otro abordaje en pacientes con refractariedad persistente es la administración de IgG IV, esplenectomía y/o recambio plasmático terapéutico.⁸⁹

Grado de recomendación 2 C

6. Transfusión de CP en neonatos

6.1 Selección del componente

- Debe seleccionarse un concentrado plaquetario ABO idéntico o con plasma ABO compatible con el grupo ABO del receptor.
- La dosis indicada es 10 mL/Kg de un CP que contenga 5,5 a 6,5 x 10¹⁰ plaquetas
- Los CP deben estar irradiados.
- Se deben indicar componentes leucorreducidos a pacientes pre-término bajo peso y/o con diagnósticos que justifiquen la administración de este tipo de componente (ver capítulo 7)

6.2 Umbrales sugeridos para la transfusión de CP en neonatos

Varios estudios demuestran que los recién nacidos sanos tienen un recuento de plaquetas superior a 150x 10⁹/L.^{90,91,92}, y un estudio reciente confirma este hallazgo, mostrando que la trombocitopenia severa es extremadamente infrecuente en los recién nacidos a término, ocurriendo en menos de 3 de cada 1000 recién nacidos⁹³

En contraste, la trombocitopenia es desarrollada en casi el 25% de los recién nacidos admitidos en UCI⁹⁴ y en el 50% de los recién nacidos pretérmino^{95,96}

Diversas investigaciones sugieren que la trombocitopenia neonatal representa un factor de riesgo de hemorragia severa (particularmente intracraneana)^{94,95,97,98,99,100}, mortalidad^{94,95,96}, y complicaciones relacionadas con el desarrollo neurológico.⁹⁸

De todas formas, aún se está lejos de establecer la causalidad entre la trombocitopenia y los mencionados resultados adversos, debido a que la misma podría ser un marcador de severidad del estado clínico concurrente del paciente (hipoxia, sepsis).

Asimismo, sólo hay, hasta la fecha, un ensayo randomizado¹⁰¹ cuyo objetivo fue determinar si la administración de CP podría disminuir la incidencia y severidad de hemorragia intracraneana, o ambas, en pacientes neonatos pretérmino con trombocitopenia. Al primer grupo se le indicó la transfusión de CP cuando el recuento era inferior a 150x 10⁹/L, mientras que el segundo sólo recibía transfusiones cuando el recuento de plaquetas era inferior a 50 x 10⁹/L. Se encontró que no hubo diferencia significativa en la reducción de la prevalencia de la hemorragia intracraneana (28% *versus* 26%).

Asimismo, otro estudio más reciente y retrospectivo confirma que los neonatos RNPT y clínicamente estables toleran sin complicaciones, recuentos de plaquetas entre 30-50 x 10⁹/L.¹⁰²

En respuesta a la ausencia de evidencia científica, han sido desarrollados varios consensos de expertos^{103, 104, 105, 106} y en general hay acuerdo en indicar una transfusión de plaquetas cuando el recuento es igual o inferior a 20 x 10⁹/L en neonatos (de término o prematuros) clínicamente estables y en neonatos con compromiso clínico severo con o sin presencia de sangrado activo cuando el recuento es igual o inferior a 50 x 10⁹/L.

Recomendaciones para la transfusión de CP en pacientes neonatos

Situación clínica	Recuento de Plaquetas	Grados de recomendación
Paciente clínicamente estable (de término o pretérmino), sin signos de sangrado activo	$\leq 20 \times 10^9/L$	1 C
Paciente clínicamente comprometido (de término o pretérmino), sin signos de sangrado activo	$\leq 50 \times 10^9/L$	1 A
Paciente con sangrado activo	$<100 \times 10^9/L$	1 C
Paciente sometido a un procedimiento quirúrgico	$\leq 50 \times 10^9/L$ (excepto neurocirugías y <i>bypass</i> cardiopulmonar $<100 \times 10^9/L$)	1 C

6.3 Trombocitopenia aloinmune neonatal (TAN)

Es ocasionada por la producción de aloanticuerpos maternos de tipo IgG contra antígenos plaquetarios fetales derivados del padre que están ausentes en las plaquetas maternas, el más frecuente es el HPA-1a. Se trata de un proceso relativamente frecuente que afecta a uno de cada 2000 ó 5000 recién nacidos, pudiendo ocurrir tanto en el primer hijo como en sucesivos embarazos. La complicación más grave es la hemorragia cerebral (10-30 % de los neonatos) que puede tener como consecuencias secuelas neurológicas irreversibles (20 %) o muerte (10 % de los casos comunicados)¹⁰⁷.

Debido a que la acción terapéutica de la IgG no es inmediata, los pacientes con severa trombocitopenia requieren transfusiones de plaquetas.

Recomendaciones para el abordaje terapéutico de la TAN

Cuando se decide realizar la transfusión debe seleccionarse un componente cuyas plaquetas carezcan del antígeno al que está dirigido el anticuerpo. Ante la falta de disponibilidad de plaquetas compatibles (plaquetas HPA-1a antígeno negativas), deben utilizarse plaquetas maternas obtenidas por aféresis, las cuales deben ser lavadas con el objetivo de remover el aloanticuerpo presente en el plasma.¹⁰⁸

Grado de Recomendación 1 C

CP obtenidos de familiares maternos podrían ser una fuente alternativa de plaquetas compatibles, o plaquetas de donante único o múltiple, esta última estrategia resultó poco efectiva.¹⁰⁹

Grado de Recomendación 1 C

La administración de altas dosis de IgG IV ha demostrado ser efectiva en algunos casos de TAN¹¹⁰, y la dosis recomendada es de 0.4 g/Kg/día durante 5 días o 1 g/Kg/día durante 2 días consecutivos.^{108 111}

La probabilidad de recurrencia de la trombocitopenia neonatal aloinmune en las siguientes gestaciones es muy elevada, (hasta del 80-90 %) si en la gestación anterior se produjo hemorragia cerebral. La administración de IgG IV a la madre sería el tratamiento más efectivo.

Grado de Recomendación 1 C

Referencias bibliográficas

1. Gurevitch J, Nelken D. ABO groups in blood platelets. *Nature* 1954; 173: 356; Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, et al. The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood* 1985; 65: 615-19
2. Aster RH. Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 1965. 26; 732-743
3. Pfisterer H, Thierfelder S, Stich W. ABO Rh blood groups and platelet transfusion. *Blut* 1968; 17: 1-5. Kelton JG, Hamid C, Aker S, et al. The amount of blood group A substance on platelets is proportional to the amount in the plasma. *Blood* 1982; 59: 980-985
4. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. *Transfusion* 2000; 40: 902-906

5. Heal JM, Blumberg N. The second century of ABO: and now for something completely different. *Transfusion* 1999; 39: 1155-9).
6. Heal JM, Kenmotsu N, Rowe JM, Blumberg N. A possible survival advantage in adults with acute leukemia receiving ABO-identical platelet transfusions. *Am J Hematol* 1994; 45: 189-90
7. Heal JM, Rowe JM, Blumberg N. ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol.* 1993; 66: 309-14
8. Heal JN, Blumberg N. The second century of ABO: and now for something completely different. *Transfusion* 1999; 39: 1155-1159
9. Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM. Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002; 42: 166-172
10. Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, Risher WH. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2001; 41: 790-793
11. Slichter SJ. Optimizing platelet transfusions in chronically thrombocytopenic patients. *Semin Hematol* 1998;35: 269-78.
12. Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *New Engl J Med* 1972;287(4): 155-9
13. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* 1985;66(5):1105-9.
14. Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978;7(3):523-39
15. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *New Engl J Med* 1962;266:905-9.
16. Rebullá P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukaemia. *New Engl J Med* 1997; 337(26): 1870-5
17. Heckman KD, WeinerGJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP, et al. Randomized study for prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10000/ μ l versus 20000/ μ l. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1143-9
18. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338(8777): 1223-6
19. Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1996. 18(5):931-5
20. Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10000/microL versus 20000/microL *Haematologica* 1998; 83:998-1000.
21. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91(10):3601-3606.
22. Lawrence JB, Ymotovian RA, Hammons T, et al: Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001;41:67-76
23. Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci* 1986;291:147-51.
24. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002; 118:677-8.
25. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/L trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 8:569-576, 2002
26. Nevo, S., Swan, V., Enger, C., Wojno, K.J., Bitton, R., Shabooti, M., Fuller, A.K., Jones, R.J., Braine, H.G. & Vogelsang, G.B. (1998) Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT): incidence and effect on survival: a quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood*, 91, 1469-1477.
27. Bernstein, S.H., Nademane, A.P., Vose, J.M., Tricot, G., Fay, J.W., Negrin, R.S., DiPersio, J., Rondon, G., Champlin, R., Barnett, M.J., Cornetta, K., Herzig, G.P., Vaughan, W., Geils, Jr, G. Keating, A. Messner, H. Wolff, S.N. Miller, K.B. Linker, C. Cairo, M. Hellmann, S. Ashby, M. Stryker, S. & Nash, R.A. (1998) A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 91, 3509-3517.
28. Schaefer-Eckart K, Reinel H, Fuerst S, et al: Prophylactic platelet transfusions are not necessary for clinically stable patients after autologous peripheral stem cell transplantation. *Blood* 100:57a, 2002 (abstr)
29. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 338:1223-1226, 1991
30. Fanning J, Hilgers RD, Murray KP, et al: Conservative management of chemotherapeutic-induced thrombocytopenia in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 59:191-193, 1995
31. Sagmeister M, Oec L, Gmu"r J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 93:3124-3126, 1999
32. Slichter SJ, LeBlanc R, Jones MK, et al: Quantitative analysis of bleeding risk in cancer patients prophylactically transfused at platelet counts of 5,000, 10,000, or 20,000 platelets/ l. *Blood* 94:376a, 1999 (suppl, abstr)
33. Belt RJ, Leite C, Haas CD, et al: Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer. *JAMA* 239:2571-2574, 1978
34. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al: Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer* 53:557-562, 1984
35. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al: Risk and outcomes of chemotherapy (chemo)-induced thrombocytopenia (TCP) in solid tumor patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:412a, 1997 (abstr 1473)
36. Goldberg GL, Gibbon DG, Smith HO, et al: Clinical impact of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 12:2317-2320, 1994
37. Fanning J, Hilgers RD, Murray KP, et al: Conservative management of chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 59:191-193, 1995
38. Conference NC. Platelet transfusion therapy. *J Am Med Assoc* 1987;257:1777-80
39. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding

- in thrombocytopenic oncology patients? *Transfus Med Rev* 2002;16:34-4
40. Heal JM, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews* (2004) 18, 149-165
 41. McVay P, Toy P. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:747-753.
 42. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, Matthews JP, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987; 26:147-155
 43. Wallace MJ, Narvios A, Lichtiger B, et al. Transjugular liver biopsy in patients with hematologic malignancy and severe thrombocytopenia. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:323-7
 44. Hoffer FA. Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pedia Radiol* 2000; 30:481-488.
 45. Psooy BJ, Clark TW, Beecroft JR, Malatjalian D. Transjugular liver biopsy with use of the shark jaw needle: diagnostic yield, complications, and costeffectiveness. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:61-65.
 46. Choh J, Dolmatch B, Safadi R, et al. Transjugular core liver biopsy with a 19 gauge spring-loaded cutting needle. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 88-90.
 47. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al: Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 104: 1025-1028
 48. Gregory B, Diette G, Wiener C, White P. The Higher Risk of Bleeding in Lung Transplant Recipients From Bronchoscopy Is Independent of Traditional Bleeding Risks Results of a Prospective Cohort Study. *CHEST* 1999; 115:397-402
 49. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996;110:185-8.
 50. Ray Jr CE, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997;204:97-9.
 51. DeLoughery TG, Liebler JM, Simonds V, Goodnight SH. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion* 1996;36:827-31.
 52. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am J Surg* 2000; 180:503-5, discussion 506.
 53. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *J Am Med Assoc* 2000; 284:2222-4.
 54. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998;88:327-33.
 55. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:307-14.
 56. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998;88:327-33.
 57. Ovrum E, Am Hølen E, Tangen G. Consistent non-pharmacologic blood conservation in primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:30-5.
 58. Kytola L, Nuutinen L, Myllylä G. Transfusion policies in coronary artery bypass: a nationwide survey in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:178-83.
 59. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. *Transfus Med* 1994;4:251-68. 2000;40:832-9.
 60. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39:1070-7.
 61. Vamvakas EC, Craven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of compounding factors. *Transfusion* 2000;40:832-9.
 62. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 1984 May;37(5):359-64
 63. Papin TA, Lynch JP III, Weg JG: Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 88:549-552, 1985
 64. Chu DZJ, Shivshanker K, Stroehlein JR, et al: Thrombocytopenia and gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient: Prevalence of unmasked lesions. *Gastrointest Endosc* 29:269-272, 1983
 65. Schiffer, C.A., Anderson, K.C., Bennett, C.L., Bernstein, S., Elting, L.S., Goldsmith, M., Goldstein, M., Hume, H., McCullough, J.J., McIntyre, R.E., Powell, B.L., Rainey, J.M., Rowley, S.D., Rebulla, P., Troner, M.B. & Wagnon, A.H. for the American Society of Clinical Oncology (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 1519-1538.
 66. Remuzzi G: Bleeding in renal failure. *Lancet* 1: 1205-1208, 1988.
 67. Hong SY, Yang DH: Fibrinolytic activity in end-stage renal disease. *Nephron* 63: 188-192, 1993.
 68. Zwavinga JJ, Ijsseldijk MJ, De Groot PG, Vos J, De Bos Kuil RL, Sixma JJ: Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding can be attributed to factors in plasma. *Arterioscler Thromb* 11: 733-744, 1991
 69. Livio M, Gotti E, Marchessi D, Mecca G, Remuzzi G, De Gaetano G: Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* II: 1013-1015, 1982.
 70. Fernández F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, Boneu M: Low hematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 59: 139-145, 1985.
 71. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C: Improvement in the hemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* II: 1227-1229, 1987.
 72. Mannucci P, Remuzzi G, Puserini F y cols.: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308: 8-12, 1983
 73. Mannucci PM: Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 72: 1449-1455, 1988.
 74. Barradas MA, Fonseca VA, Gill DS, Jeremy JY, Varghese Z, Balliod R, Moorhead J, Dandona P: Intraplatelet serotonin, γ -thrombo-

- globulin and histamine concentrations and thromboxane A2 synthesis in renal disease. *Am J Clin Pathol* 96: 504-511, 1991.
75. Escobar G, Cases A, Monteagudo J y cols.: Uremic plasma after infusion of desmopressin (DDAVP) improves the interaction of normal platelets with vessel subendothelium. *J Lab Clin Med* 114: 36-42, 1989.
 76. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D: Treatment of bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 303: 1318-1322, 1980.
 77. Zoja C, Viganò G, Corna D, Salmona M, Remuzzi G, Garratini S: Oral zeronal shortens the prolonged bleeding time of uremic rats. *Kidney Int* 38: 96-100, 1990.
 78. Livio M, Mannucci PM, Viganò G y cols.: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315: 731-735, 1986
 79. Liu YK, Kosfield RE, Marcum SG: Treatment of uremic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 2: 887-890, 1984
 80. Novotny V. Prevention and Management of Platelet Transfusion Refractoriness. *Vox Sang* 1999; 76:1-13.
 81. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770
 82. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *N Engl J Med* 1997; 337:1861-1869.
 83. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P. Relative importance of immune and non immune causes of platelet refractoriness *Vox Sang* 1994, 66; 200-5.
 84. Aster RH. Effect of Anticoagulant and ABO Incompatibility on Recovery of Transfused Human Platelets. *Blood* 1965; 26: 732-743
 85. Dzik WH. First things first. In: Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG, editors. *Rossi's principles of transfusion medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 511-3.
 86. Slichter S, Davis K, Enright H, Braine H. Factors affecting postransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105: 4106
 87. Kurtz M, Knöbl, P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low postransfusion platelet increments: comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41: 771-774
 88. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770
 89. Schiffer CA, Anderson C, Bennett CL y col. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519
 90. Holmberg L, Gustavii B, Jonsson A: A prenatal study of fetal platelet count and size with application to the fetus at risk of Wiskott Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1983, 102:773-781.
 91. Forestier F, Daffos F, Galacteros F: Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986, 20:342-346.
 92. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, et al.: Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 1994, 84:1851-1856.
 93. Sainio S, Jarvenpaa A-S, Renlund M, et al.: Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000, 95:441-446.
 94. Castle V, Andrew M, Kelton J, et al.: Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986, 108:749-755.
 95. Metha P, Rohitkumar V, Neumann L, et al.: Thrombocytopenia in the high risk infant. *J Pediatr* 1980, 97:791-794.
 96. Murray NA, Roberts IAG: Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996, 40:112-119.
 97. Amato M, Fauchere JC, Herman U Jr: Coagulation abnormalities in low birth weight infants with peri-intraventricular hemorrhage. *Neuropediatrics* 1988, 19:154-157.
 98. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al.: Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987, 110:457-464.
 99. Van De Bor M, Briet E, Van Bel F, et al.: Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. *Am J Dis Child* 1986, 140:1131-1134.
 100. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, et al.: Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr* 1982, 100:599-605
 101. Andrew M, Vegh P, Caco VC, et al.: A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993, 123:285-291.
 102. Murray NA, Howarth JL, McLoy MP, Letsky EA, Roberts IAG.: Platelet transfusión in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfusión Medicine*, 2002 (12) 35-41
 103. Voak D, Cann R, Finney RD, et al.: Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates. *Transfus Med* 1994, 4:63-69.
 104. Blanchette VS, Rand ML: Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1997, 21:53-62
 105. Roberts IAG, Murray NA: Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol* 1999, 105:864-870.
 106. Roberts I, Murray NA, Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management *Curr Opin Pediatr* 2001, 13:16-21
 107. Blanchette VS. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a clinical perspective. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1988;54:112- 26.
 108. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:365- 90.
 109. Murphy, M.F. & Allen, D.L. (1997) Provision of platelets for severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 97, 931-932.
 110. Massey GV, McWilliams NB, Mueller DG, Napolitano A, Maurer HM. Intravenous immunoglobulin in treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;111:133-5.
 111. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, Ohls RK, Schibler KR, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol* 2000;27:733-53.



4

Recomendaciones para el uso del plasma fresco congelado (PFC)

1. Conceptos Generales

Es un hecho muy difundido, y confirmado por numerosas publicaciones que existe en general un uso inadecuado del plasma fresco congelado (PFC).

La indicación incorrecta de cualquier componente de la sangre puede alterar la relación riesgo-beneficio de la transfusión y ser un peligro potencial para el paciente, más allá de corregir el desorden que la generó^{1,2}. Estas guías evalúan la evidencia científica disponible para recomendar su uso en diferentes cuadros clínicos o quirúrgicos.³

Los riesgos de las transfusiones de PFC son las reacciones alérgicas, las complicaciones infecciosas, la hemólisis, la sobrehidratación, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPAT), la inmunosupresión, y otros efectos adversos de muy poca frecuencia.^{4,5,6,7,8,9,10,11} Pese a las consideraciones enunciadas, el uso de PFC se ha sostenido en las últimas dos décadas en muchos países. Cinco auditorías en el Reino Unido, entre 1993 y 2000 identificaron que el 34% de las transfusiones fueron inapropiadas pese a la existencia de guías restrictivas^{12,13}.

2. Especificaciones, preparación y manejo de PFC y crioprecipitados

1. En Argentina el PFC disponible para ser transfundido es preparado a partir de unidades de sangre total y rara vez proviene de plasmaféresis. El volumen promedio de una unidad de plasma proveniente de una unidad de sangre total es de 200 mL. El plasma fresco congelado preparado a partir de unidades de sangre total o de plasmaféresis son equivalentes en términos de los efectos sobre la hemostasia.
2. El plasma recolectado es congelado a -18°C o a temperaturas menores (se recomienda la congelación a temperatura más baja y en menor tiempo, para lograr un mejor rendimiento en F VIII) dentro de las 8 horas de la extracción de la sangre.
3. Una vez congelado, las bolsas plásticas deben manipularse con cuidado por su fragilidad.
4. En el momento del descongelamiento (en Argentina se realiza casi sin excepción en baños acuosos) es esencial colocar la bolsa primaria de PFC dentro de otro contenedor para evitar la contaminación bacteriana en el baño térmico. Una vez descongelada la bolsa primaria debe ser examinada para detectar en ella daños o roturas, cuya existencia obliga al descarte de la unidad. Los baños termostatzados usados para el descongelamiento deben estar destinados sólo para este propósito, deben ser limpiados una vez al día y llenados con agua limpia. El tiempo promedio de descongelamiento de las unidades es de 20 minutos.
5. Inmediatamente después de que el plasma ha sido descongelado, debe contener como mínimo 80 UI de factor VIII en al menos el 75% de las bolsas. Para verificar este rendimiento cada banco de sangre que prepara este componente debe cumplir con los requisitos de control de calidad estipulados para ello.

6. El plasma descongelado y el sobrenadante de crioprecipitado que no se transfunden inmediatamente, deben ser mantenidos a 4 ° C y la transfusión no debería demorarse más de 4 horas¹⁴. Los estándares de la Asociación Americana de Bancos de Sangre permiten un retardo hasta de hasta no más de 24 horas en la transfusión de ese componente; la actividad del Factor VIII puede declinar después de 24 horas a 4° C, hasta el 28% de su actividad, pero todos los demás factores permanecen estables hasta 5 días.
7. Las unidades deben ser inspeccionadas inmediatamente antes de su infusión. Si se observara un aspecto no esperado, tal como decoloración o floculación, la unidad debe ser descartada, previo envío de una muestra para su estudio bacteriológico¹⁵. El PFC se administrará a adultos y a niños sólo luego de haber pasado por filtros con poros de 170 a 200µ.
8. El **crioprecipitado** se define como la fracción crioglobulínica del plasma obtenido por descongelamiento de una unidad de PFC a 4° +/-2° C. El plasma con depleción de crioprecipitado (también llamado plasma pobre en frío o sobrenadante de frío o plasma libre de frío) es el plasma sobrenadante removido durante la preparación de crioprecipitado. Las crioproteínas precipitadas (crioprecipitado) son ricas en factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII y fibronectina. El volumen de cada crioprecipitado es de 20 a 40 mL, y se requiere que al menos de 75 % de las unidades contengan como mínimo 140 mg/dL de fibrinógeno y 80 UI/mL de factor VIII.
9. El **sobrenadante de frío o plasma pobre en frío**, es un componente al que se le ha extraído el factor VIII, el fibrinógeno y multímeros de alto peso molecular de factor von Willebrand; sin embargo, contiene la metaloproteasa que escinde al factor von Willebrand¹⁶. La denominación difundida en algunos centros de "plasma modificado" para este producto no es apropiada.

Recomendaciones respecto al agrupamiento ABO y Rh para la selección del plasma a transfundir

- a. Primera opción: PFC de idéntico grupo ABO
- b. Segunda opción: PCF grupo AB
- c. Tercera opción: PFC grupo A para receptor B y PFC grupo B para receptor A. Ambos deberían poseer bajo título de aglutininas (tanto los PFC de grupo A como B deberán poseer aglutininas de bajo título y debe descartarse la presencia de hemolisinas)
- d. No debe utilizarse Plasma O en receptores con otros grupos ABO, a excepción de situaciones críticas.
- e. En neonatos no debería utilizarse PFC grupo **O** en aquellos pacientes no identificados como grupo **O**, debido a que la transfusión de volúmenes relativamente grandes, podría dar lugar a una hemólisis inmune.
- f. El PFC puede suministrarse independientemente del Rh del receptor y no se requiere profilaxis anti-D en los receptores D negativos que reciban PFC RhD positivos, siempre que las técnicas de separación de componentes sean correctas.

Grado de recomendación 1 C

3. Indicaciones clínicas para el uso de PFC, crioprecipitado y fracción sobrenadante de crioprecipitado

3.1. Deficiencia de un único factor de coagulación

Recomendación para reemplazo de un único factor de coagulación

El PFC sólo puede utilizarse para reemplazar deficiencias aisladas hereditarias de factores de coagulación para los cuales no existan disponibles productos fraccionados libres de virus. Esto se aplica para el déficit de factor V y además para el déficit de factor XI.

Grado de recomendación 1 C

Recomendaciones en Hipofibrinogenemia

El crioprecipitado puede utilizarse en pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita, disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia adquirida (p.e CID, transfusión masiva) cuando los niveles de Factor I caen por debajo de 1 g/L.

Los concentrados reducidos en patógenos y los concentrados de fibrinógeno no se hallan disponibles en nuestro país.

Grado de recomendación 1 C

3.2 Deficiencia de múltiples factores de coagulación

El PFC está indicado cuando se produce la deficiencia de múltiples factores de coagulación asociados a hemorragia severa.

3.2.1 Coagulación intravascular diseminada (CID)

La coagulación intravascular diseminada no es en sí misma una enfermedad o un síntoma sino que se trata de un síndrome secundario a un desorden clínico subyacente.

En la coagulación intravascular diseminada aguda varios componentes del sistema hemostático se hallan disminuidos, pero particularmente los factores I, V, VIII y XIII.

Existen tres trabajos controlados en este grupo clínico. Un estudio evaluó la efectividad del PFC en CID de pacientes neonatos. No existieron diferencias en la mejoría de las pruebas de coagulación o en la sobrevida con el uso de PFC, si bien el estudio es criticable porque ingresaron sólo 33 pacientes en tres ramas de tratamiento¹⁷. Otro estudio comparó PFC versus PFC inactivado para patógenos, en un grupo heterogéneo de 35 pacientes adultos con CID, coagulopatía por hemodilución o trauma; no existieron diferencias significativas en los niveles de factores de coagulación, no habiendo sido evaluados otros parámetros¹⁸. Un tercer trabajo compara el uso de PFC con el de transfusiones de plaquetas (en las cuales existían significativas cantidades de plasma). No se refirieron diferencias en la cuantía del sangrado y no se evaluaron otros parámetros¹⁹. Los tres trabajos referidos son objetables en su diseño, en lo que respecta a los métodos de apareo aleatorio, número y tipo de pacientes, y variables analizadas.

Se ha observado mejora en los resultados con la transfusión de PFC en pacientes sometidos a procedimientos invasores o en patologías en las que se presume sangrado inminente.^{20,21,22}

Según un estudio retrospectivo reciente realizado en pacientes críticos tendría mayor efectividad la dosis de 30 mL/Kg en reemplazo de las dosis convencionales (10 -15 mL/Kg)²³

La ausencia de estudios controlados que reúnan requisitos mínimos, permite que serie de casos y consenso de expertos sean utilizados en la toma de decisiones.

Recomendaciones en CID

Se recomienda no usar PFC de manera profiláctica, independientemente de los resultados de las pruebas de laboratorio.

Grado de recomendación 1 C

El uso de PFC está justificado en pacientes que requieran procedimientos invasores o que presenten patologías en las que se presume riesgo de sangrado

Grado de recomendación 2 B

En pacientes críticos se recomienda el uso de 30 mL/Kg en reemplazo de las dosis convencionales (10 -15 mL/Kg)

Grado de recomendación 2 B

3.2.2 Reversión del efecto de anticoagulantes orales

Los **anticoagulantes orales** ejercen su efecto inhibiendo las enzimas del ciclo de la vitamina K, que la carboxilación de los factores II, VII, IX y X realiza. El efecto excesivo de los anticoagulantes orales puede ser revertido de diferentes maneras.

Recomendación para reversión de anticoagulación

A. Suspensión de la droga anticoagulante

Grado de Recomendación 1 C

B. Administración de vitamina K parenteral (5 mg por inyección IV lenta en adultos y a razón de 30 μ /kg en niños²⁴)

Grado de Recomendación 1 B

B-1. Cuando el RIN supera 8, aún en ausencia de sangrado²⁵, es recomendable el uso de vitamina K.

Grado de Recomendación 2 C

C. Transfusión de PFC o concentrados de complejo protrombínico (CCP).

Grado de Recomendación 1 C

Existen tres trabajos respecto del uso de PFC o PFC patógeno-reducido en pacientes con sobredosis de dicumarínicos. El primero es con apareo aleatorio y compara el uso de PFC contra CCP en pacientes con sobredosis de warfarina y hemorragia intracraneana. Es un trabajo con escasos pacientes y por ello probablemente no tuvo potencia para discriminar la evolución neurológica de los enfermos; no obstante, existió una más rápida corrección de los parámetros de coagulación en el grupo de pacientes con CCP²⁶. Existen 2 trabajos controlados que comparan el uso de PFC con PFC patógeno-reducido; en ambos estudios, se utiliza plasma y no existieron diferencias entre la evolución clínica y de laboratorio entre los distintos grupos^{27,28}. Los CCP (50 U/kg) se prefieren al PFC, por los resultados obtenidos. El PFC contiene concentración insuficiente de factores II, VII, IX y X (especialmente el IX) para revertir el efecto de la medicación anticoagulante, lo que no lo convierte en el tratamiento óptimo^{29,30}. Sumado a eso en nuestro medio el PFC inactivado para patógenos o patógeno reducido no está disponible. Es por esto que el tratamiento más efectivo en este caso son los CCP^{25,31}

Si bien está descripto el riesgo de generación de trombosis de los CCP es cierto que esos estudios se efectuaron con productos farmacéuticos de generaciones anteriores a los que se utilizan en la actualidad

Recomendaciones para el uso de PFC en la reversión el efecto de anticoagulantes orales

En el adulto

Se recomienda el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante y si no hay disponible CCP.

En pacientes pediátricos

Se recomienda siempre el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante.

Grado de Recomendación 1 B

Las recomendaciones precedentes se hacen en base a evidencia científica recogida de estudios realizados con warfarina.

3.2.3 Enfermedad hepática severa

En la enfermedad hepática severa existe déficit en la síntesis de diversos componentes del sistema hemostático, hecho que se refleja en la prolongación del tiempo de protrombina. Además, la predisposición al sangrado, puede hallarse aumentada por disfibrirogenemia, trombocitopenia o hiperfibrinólisis que acompañan a este cuadro. A ello se suma, la natural ocurrencia, en estos pacientes, de sangrado digestivo por hipertensión portal, mayor prevalencia de enfermedades gastrointestinales asociadas, desnutrición, o una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas o punciones hepáticas.

Seis trabajos evalúan el efecto del PFC en estos pacientes; tres de ellos con PFC patógeno inactivado. Cuatro de ellos evalúan la administración de PFC de manera profiláctica para corregir los parámetros de coagulación y reducir un presunto riesgo de sangrado.

El primer trabajo compara el suministro de PFC *versus* No-PFC en 20 pacientes con enfermedad hepática secundaria a sobredosis de paracetamol; no existieron diferencias en la morbi-mortalidad por hemorragia entre los dos grupos. Tres trabajos compararon PFC con PFC patógeno-inactivado; los tres trabajos incluyeron pacientes con distintas causas de coagulopatía además de la enfermedad hepática severa. En total fueron incluidos en los tres trabajos 73 pacientes con enfermedad hepática^{18,27,32,33}, lo cual indica el bajo número de pacientes analizados. No se detectaron diferencias significativas en los 3 trabajos entre ambos grupos terapéuticos.

Otro viejo estudio incluyó sangre total, por lo que no puede valorarse la administración aislada de PFC³⁴. Sin embargo, no existieron diferencias significativas en el sangrado y en el requerimiento de transfusiones entre los distintos grupos de trabajos.

Considerando la pobreza en el control, número, tipo y diversidad de enfermos en los estudios antes citados han surgido numerosas guías basadas en consensos de expertos con el objeto de reemplazar la ausencia de las recomendaciones basadas en fuerte evidencia.

Recomendaciones para el uso de PFC en la enfermedad hepática severa

Se recomienda el uso de PFC para prevenir el sangrado en pacientes con enfermedad hepática con tiempo de protrombina por debajo del límite hemostático recomendado y que han de someterse procedimientos invasores.

Grado de recomendación 1 B

En caso de administrar PFC se recomienda reiterar los estudios de coagulación al finalizar la transfusión.

Grado de recomendación 1 C.

3.2.4 Cirugía cardíaca

La primera consideración a tener en cuenta es que los pacientes sometidos a cirugías de puentes coronarios (CPC) reciben entre 25.000 y 30.000 unidades de heparina a efectos de contrabalancear la trombogenicidad de la bomba y del circuito; la coagulación de la sangre bajo los efectos de la heparina y su reversión con protamina habitualmente se monitorean con el tiempo de coagulación activado (TCA).

Incluyendo pacientes adultos y población pediátrica existen 13 trabajos controlados que analizan las estrategias de terapia transfusional en estos pacientes^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47} en cirugía cardíaca central y vascular periférica. Cinco trabajos^{35,36,37,38,39} comparan PFC *versus* no-PFC administrado de manera profiláctica. Un exclusivo trabajo³⁵ con 15 pacientes por rama sugiere beneficio posible para el uso de PFC. Los 4 trabajos restantes no marcaron diferencias en el grado de hemorragia^{36,37,38,39}.

Otros 5 trabajos comparan PFC profiláctico *versus* coloides^{40,41,42,43,44}. No fue detectada diferencia significativa en los estudios respecto a diferencias en la pérdida sanguínea. En uno de los estudios⁴⁴, efectuado en niños y en el que fueron utilizados o bien PFC o coloides en el purgado de la bomba de circulación extracorpórea, no se constataron diferencias en la cuantía del sangrado entre las 2 ramas, sin embargo, los requerimientos de transfusión fueron mayores en los niños que recibieron PFC. En otro orden de cosas dos estudios comparando la utilización de PFC con PFC patógeno-inactivado en pacientes con CCV con hemorragia, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas ramas del estudio^{45,46}. Tampoco existió evidencia de diferencia en la cantidad de pérdida de sangre cuando se comparó el uso de PFC con el de sangre entera recién extraída⁴⁷.

Recomendaciones para el uso de PFC en la cirugía cardíaca

No se recomienda el uso de PFC o PFC-patógeno activado de manera profiláctica en CCV.

Grado de recomendación 1 B

Se recomienda el uso de PFC en cuando hay hemorragia y el RIN es > 1,5 sobre el normal.

Grado de recomendación 1 C

3.2.5 Transfusión Masiva

Ver "Transfusión masiva", incluida en las recomendaciones para el uso de Concentrado de Glóbulos Rojos (Capítulo 2)

4. Enfermedad de von Willebrand

La terapia con productos que contengan factores VIII/von Willebrand es la opción de elección en pacientes que no responden a la desmopresina.

Estudios tempranos indican que el crioprecipitado administrado cada 12 a 24 horas normaliza los niveles de factor VIII plasmático, acorta el tiempo de sangría y detiene o previene el sangrado en la enfermedad de vW.⁴⁸ Basados en estas observaciones, el crioprecipitado ha sido un pilar en el tratamiento de esta enfermedad. Un análisis reciente demuestra, de todas formas, que el tiempo de sangría no siempre se corrige tras la administración de crío.⁴⁹ Esto, sumado a su potencial riesgo de transmisión de infecciones, hace que los concentrados de anticuerpos monoclonales inactivados para virus, con demostrada efectividad, adquieran un rol importante en el tratamiento de la Enfermedad de vW en pacientes que no responden a la desmopresina.^{50,51}

Los resultados de un estudio acerca del uso de los concentrados de factor VIII/vW muestran que el 73% de los episodios de sangrado se han resuelto con una única infusión de concentrados y que se alcanzó el control hemostático durante la cirugía, aún en ausencia de la corrección del tiempo de sangría.⁵² Cuando el sangrado persiste aún luego de administrar la terapia de reemplazo, ha sido demostrado que la administración de desmopresina luego de la transfusión de crioprecipitado es efectiva.⁵³

La administración de Concentrados de Plaquetas simultáneamente con el crioprecipitado en pacientes con sangrado mejoró el control de la hemostasia y normalizó el tiempo de sangría.^{54,55}

Recomendaciones para la transfusión de crioprecipitado en la enfermedad de von Willebrand

El tratamiento supletorio ante sangrado debe realizarse con concentrados de factor VIII ricos en factor von Willebrand

Grado de Recomendación 1 B

Ante la imposibilidad de uso de concentrados por falta de disponibilidad, se pueden utilizar los **crioprecipitados**, tanto en el tratamiento del sangrado como en la profilaxis si se justificase.

Grado de Recomendación 1 C

5. Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

La PTT es una enfermedad con agregación plaquetaria diseminada y habitualmente sin anomalías en los tiempos de coagulación. Se ha involucrado en su patogénesis a una enzima del tipo de las metaloproteasas (ADAMTS 13) como la principal responsable de esta enfermedad. Su ausencia o disminución, no inmune o mediada por anticuerpos, provoca una falta de escisión de los multímeros del factor von Willebrand de muy alto peso molecular; la persistencia de esos multímeros inusualmente largos induce la activación y agregación plaquetaria con la consecuente aparición de fenómenos isquémicos, principalmente en el cerebro y riñón, aunque pueden producirse en otros órganos. No se justifica aguardar la presencia de la péntada clásica: anemia hemolítica microangiopática, prueba de Coombs negativa, trombocitopenia, fiebre, disfunción renal y fenómenos isquémicos cerebrales para iniciar el tratamiento. La presencia de los dos primeros, justifica plenamente iniciar prontamente el recambio plasmático. En un trabajo controlado y aleatorizado Rock et al.⁵⁶ concluyen que el recambio plasmático supera de manera estadísticamente significativa a la transfusión de plasma como tratamiento en respuesta y supervivencia; fueron comparados 102 pacientes separados en 2 grupos: recambio plasmático *versus* infusión de plasma. Las respuestas fueron de 78 % *versus* 47% al final del primer ciclo de tratamiento y de 49% *versus* 25% a los 6 meses. La mortalidad se redujo de 37 % a 22 % en el grupo de recambio plasmático; es importante iniciar el recambio de manera urgente en los pacientes con compromiso neurológico, insuficiencia cardíaca o renal. Henon et al.⁵⁷ arriban, con menor cantidad de pacientes, a idéntica conclusión que el trabajo de Rock y colaboradores.

También se hallaría justificado iniciar el recambio plasmático dentro de las 24 horas del diagnóstico^{58,59}, pues el retraso en el tratamiento aumenta las posibilidades de falla.

Está aún sujeto a controversia lo relacionado con la cantidad de plasma a recambiar en cada plasmaféresis y el uso o no, como elemento a reponer, del plasma libre de crioprecipitado (carente de factor von Willebrand); a ello hay que agregar la decisión de cuándo finalizar la terapéutica, tanto en el éxito, para evitar la recaída, como cuando el paciente no responde al tratamiento. Pese a que la media del número de recambios plasmáticos que se realizan es 16, los rangos resultaron de gran amplitud, por lo que no existe un techo en la cantidad de recambios a efectuar. El grupo canadiense realizó recambios de 1,5 volúmenes plasmáticos en los primeros 3 días y luego de 1 volumen plasmático. Sin embargo, la mayoría de los centros utilizan recambios plasmáticos que oscilan entre 30 y 60 mL/Kg/día.

Los centros con mucha experiencia recomiendan realizar otros 2-3 recambios, luego de haber obtenido normalización de niveles de LDH, de la cifra de plaquetas y la remisión del cuadro neurológico; estos recambios no deben ser detenidos abruptamente sino en forma progresiva, a efectos de evitar recaídas tempranas. Asimismo, no hay acuerdo sobre la solución (PFC, plasma pobre en crío) más efectiva para el reemplazo. Teóricamente, el plasma libre de crioprecipitado o plasma pobre en crío, o sobrenadante de crío, por carecer de multímeros ultragrandes de factor von Willebrand y poseer la enzima ADAMTS 13 podría constituirse en el reemplazo más adecuado. Rock y colaboradores obtienen con este producto de reemplazo un 95% de supervivencia al mes (superior significativamente a grupos controles que utilizaron PFC)⁶⁰. Otro grupo no encontró diferencias entre reemplazo con PFC y plasma pobre en crío; se debe consignar que solo 27 pacientes ingresaron en este trabajo y por ende carece de *n* suficiente para poseer potencia estadística⁶¹.

Recomendaciones para el abordaje terapéutico de un paciente con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Trombótica

El recambio plasmático terapéutico inmediato es el tratamiento de primera elección.

Grado de recomendación 1 A

Se recomienda realizar recambios de entre 30 y 60 mL/Kg/día e incrementar el volumen en caso de respuesta mala o resistencia al tratamiento.

Grado de recomendación 1 C

Los recambios no deben ser detenidos abruptamente sino de manera lenta, a efectos de evitar recaídas tempranas.

Grado de recomendación 1 C

Se recomienda la utilización de unidades de plasma pobre en crío como solución de recambio

Grado de recomendación 1 B

Las transfusiones de plaquetas se hallan contraindicadas a menos que exista una hemorragia masiva que comprometa la vida o hemorragia en el sistema nervioso, en el contexto de trombocitopenia severa.

Grado de recomendación 1 C

5.1 PTT asociada a cáncer y a Trasplante de Médula Ósea

La PTT representa un síndrome clínico con varias hipótesis etiopatogénicas. En estas etiologías, en general, la metaloproteasa que escinde al factor von Willebrand no se halla disminuída, sino normal en pacientes con microangiopatía trombótica asociada a trasplante⁶².

Al presente se desconoce cuál es la terapia efectiva para esta entidad. Pese a ello, el recambio plasmático ha sido efectivo en forma ocasional y, 7 de 10 pacientes, se beneficiaron con el uso de columnas de inmuoabsorción de Proteína A⁶³.

Recomendación para PTT asociada a cáncer y a Trasplante Hematopoyético

Se recomienda el uso de recambio plasmático terapéutico
Grado de Recomendación 1C

5.2 PTT congénita

Esta PTT es extremadamente rara, con media centena de casos referidos en la literatura. Tiene habitualmente una presentación cíclica de anemia hemolítica y trombocitopenia⁶⁴ en la niñez; sin embargo se han descripto variantes menos graves en adultos y en los cuales la PTT adopta una forma de apariciones bruscas e intermitente⁶⁵, a menudo precipitada por enfermedades febriles. La PTT congénita se halla asociada a < 5% de actividad de ADAMTS 13⁶⁶. Se han detectado mutaciones en el gen ADAMTS13 localizado en el cromosoma 9q34 en los pacientes y familiares con esta variante de PTT. En esta entidad la transfusión de PFC es efectiva en caso de sangrado y no se requiere recambio plasmático. El manejo a largo plazo está basado en recomendaciones de expertos y series muy pequeñas de casos, habiendo resultado satisfactorias la infusión profiláctica de PFC⁶⁷, Plasma libre de crio⁶⁸, y plasma solvente/detergente.

En casos leves e intermitentes de pacientes de mayor edad las infusiones de plasma deberían realizarse exclusivamente en enfermos sintomáticos y no de manera profiláctica⁶⁵.

Recomendaciones para el uso de PFC en pacientes con PTT congénita

Se recomienda el uso de PFC en caso de actividad de la enfermedad.
Grado de recomendación 1 C

6. Uso de PFC en pacientes con leve elevación de los parámetros de coagulación y RIN:

El PFC ha sido usado frecuentemente en pacientes que presentan una leve alteración de las pruebas de coagulación y el RIN (TP > 17 seconds, RIN >1.85) con el propósito de corregir esos valores aunque no hay evidencia que respalde esta práctica. Con el propósito de encontrar evidencia relacionada con este abordaje terapéutico Abdel Wahab y col, realizaron un estudio mediante una auditoría prospectiva de las transfusiones de PFC realizadas en el Massachusetts General Hospital de Boston entre septiembre de 2004 y septiembre de 2005, para determinar el efecto del PFC en las variables de coagulación y su correlación con el sangrado. Los resultados mostraron una parcial normalización del TP en pocos pacientes y falló para corregirlo en el 99 % de los pacientes, no encontrando correlación con la pérdida de sangre. Del análisis surge que no se justifica el uso de PFC en este escenario.⁶⁹

Asimismo Holland LL and Brooks JP, del Dpto. de Patología de la Universidad de Texas en Dallas, intentaron determinar también el efecto del PFC en pacientes con un tiempo de protrombina menor que 1,6 veces del normal, y estos últimos encontraron que con el tratamiento de la enfermedad de base lograban alguna corrección, mientras que el PFC falló para mejorar el RIN a lo largo del tiempo. Por lo tanto no se justifica someter a los pacientes al riesgo transfusional⁷⁰

Recomendaciones para la reversión de RIN prolongado en ausencia de sangrado:

No existe justificación para el uso de PFC para revertir la prolongación del RIN en ausencia de sangrado o de maniobras invasoras perentorias.
Grado de recomendación 1 B

El uso de PFC no está indicado en las siguientes situaciones:

1. Reemplazo de volumen
2. El PFC no debe ser utilizado para reemplazo de volumen en niños o adultos. Los cristaloides son más seguros, económicos, y de mayor disponibilidad.
3. Como líquido de sustitución en Recambio Plasmático Terapéutico (excepto PTT o Goodpasture)
4. Alteración de los estudios de la coagulación sin evidencia de sangrado
5. Aporte de proteínas plasmáticas.
6. Aporte de inmunoglobulinas.

Referencias bibliográficas

1. Kakkar N, Kaur R, Dhanoa J. Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit. *Transfusion Medicine*, 2004, 14, 231-235.
2. Lapierre V, Herve P. Indications and utilization of labile blood products. *Presse Medicale*, 1999, 28, 1321-1326.
3. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland BL, Murphy MF, Is fresh frozen plasma clinically effective? A Systematic Review of Controlled Trials. *Br J Haematol* 2004; 126:139-52
4. Bjerrum O S, Jersil C. Class specific anti Ig A associated with severe anaphylactic transfusion reaction en patient with pernicious anemia. *VoX Sanguinis* 1971, 21, 411-414.
5. AABB 1997 Blood transfusion Therapy: a Physicians' Handbook (11th Ed) American Association of Blood Bank. Arlington. VA
6. Weibert K E, Blajchman MA. Transfusion – related acute lung injury. *Transfusion Medicine Reviews*, 2003, 17, 4, 252-262.
7. Blumberg N, Heal J M. Evidence for plasma- mediated immuno modulation transfusions of plasma – rich blood components are associated with a greater risk of acquired immunodeficiency. *Transp Proceedings*, 1998, 206, 1138-1142.
8. Mc Clellan D B L. Fresh frozen plasma- opinión and evidence. *Transfusion Medicine*. 1992, 2, 97-98
9. Dzik S. The use of blood components prior to invasive bedside procedures. Critical appraisal. In: *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, 1999, 151-169. American Association of Blood Banks, Bethesda
10. Kleiman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of blood components in Canada. *Transfusion Medicine Reviews*, 2003, 17, 120-162.
11. Serious hazards of transfusion. Annual Report 2001-2002. SHOT steering committee. 2003.
12. Wallace E L. Monitoring the Nations' Blood Supply. *Transfusion*, 2003, 43, 299-301.
13. Eagleton H, Bejamin S, Murphy M F. Audits of appropriate use of FFP. *Bloods Matters* 2000, 4, 5-8.
14. O'Shaughnessi F. Communication Theory in the setting of blood transfusion in a DGH, MBA thesis. Oxford Brookes University 2000.
15. United Kingdom Blood Transfusion Services/ National Institute for Biological Standards and Control. Guidelines for the Blood Transfusion Service in the United Kingdom, 6th Edn. 2002.
16. Shehata N, Blachjman M, Heddle N. Coagulation factors in FFP and criosupernatan. *Transfusion Medicine*, 2001, 11, 391-401
17. SJ, Filston H C, Anderson J C. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr*, 1982, B100, 445-448.
18. Beck K H, Mortelmans Y, Kretschmer et al. Comparison of solvent/detergent inactivated plasma and fresh frozen plasma under routine clinical conditions. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine*, 2000, 27, 144-148.
19. Reed R L, Ciavarella D, Heimbach D M et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg*, 1986, 203, 40-48.
20. Levy M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, 1999, 341, 586-592.
21. Levy M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*, 2004, 124, 567-576.
22. Alvin B M, Spivak J L, De Lowghery TG. Consultative Hematology. Hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. In: *Hematology*, 1998, 320-341. The American Society of Hematology Education Program Book, Washington DC.
23. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*, 2004, 125, 69-73.
24. Bolton –Maggs P, Brook L. The use of vitamin K for reversal of over warfarinization in children. *Br J Haematol* 2002; 118: 924
25. Baglin T. Management of warfarin overdose. *Blood Reviews*, 1998, 12, 91-98
26. Boulis NM, Miroslav P, Bobek P et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial haemorrhage. *Neurosurgery*, 1999, 45, 1113-1119
27. Lerner RG, Nelson J, Sorcia E et al. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in patients with a prolonged protrombin time. *Vox Sanguinis*, 2000, 79, 161-167
28. Hambleton J, Wabes D, Radu-Radulescu et al. Pharmacokinetic study of FFC photochemically treated with with amostalen (S-59) and UV lighth compared with to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion*, 2002 42, 1302-1307
29. Makris M, Greaves M, Phillips W S, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of coagulopathy. *Thromb Haemost*, 1997, 77, 477-480.
30. Makris M, Watson H G. The management of coumadin induced over anticoagulation. *Br J Haematol*, 2001, 114, 271-280.
31. BCSH (1998) Guidelines on oral anticoagulation third edition. *Br J Haematol*, 101, 374-375.
32. Willamson LM, Cardigan R, Fisher NF et al. A randomised trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion*, 1999. 39, 1227- 1234
33. Manucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate. *Lancet*, 1976, 2, 542-545.
34. Sampliner RE, Mobarhan S, King DM et al. Use of blood component therapy for gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *The Johns Hopkins Medical Journal*, 1975, 136, 163-167.
35. Boldt J, von Vorman G, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthe-*

- siology, 1990,72, 282-288
36. Boldt J, Zickman B, Ballesteros M, et al. Influence of acute plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anest*, 1993, 7, 4-9
 37. Menges T, Wagner R, Welters N et al. Effects on coagulation parameters of different methods of autologous blood transfusions *J Cardiothor Vasc Anest*, 1996, 10, 482-489
 38. Trimble AS, Osborn JJ, Kerth WH et al. The prophylactic of fresh frozen plasma after extra corporeal circulation. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1964, 48, 314-316
 39. Boldt J, von Bormann B, Kling D et al. Homologous fresh plasma in cardiac surgery. *Anesthetist*, 1989, 38, 353-359.
 40. Consten ECG, Henny CP, Eijnsman L, et al. The routine use of fresh frozen plasma in operation with cardiopulmonary by-pass is not justified. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1964, 48, 314-316
 41. Kasper SM, Giesacke T, Limpfers P et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss transfusion requirements in coronary artery by pass surgery *Anesthesiol*, 2001, 95,81-86
 42. Von Sommoggy S, Fraunhofer, Jelen- Hesselborg S et al. Aorto- bifemoral by pass. Volumen sustitution with plasma or hydroxy ethil starch. *Anesthetist*, 1990, 39, 353-360
 43. Wilhelmi M, Franke U, Conhert T et al. Coronary artery by pass grafting surgery without the routine application of bloods products. Is it feasible *Eu J Cardiothor Surgery*, 2001, 19, 657, 657-661
 44. Oliver WC, Beyner FM, Nutall GA et al. Blood loss in infants for open heart operations: albumin 5% vs. fresh frozen plasma in the prime *Ann Thorac Surg*, 2003,75,1506-1512
 45. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sanguinis*, 2002,82,9-14
 46. Noddeland H, Tolofsrud S, Svenneving JL et al. Universal solvent/detergent treated fresh frozen plasma- rational and clinical properties. *Thromb Reseach* 2002, 107 (1) S33-S37
 47. Martiniwitz U, Goor DA, Philips WS et al. Is transfusion of fresh frozen plasma after cardiac operations indicated? *J Thor Cardiovasc Surg*, 1990, 100, 92-98
 48. Perkins HA. Correction of the hemostatic defects in von Willebrand disease. *Blood* 1967; 30: 375-380.
 49. Rodeghiero F, Castaman G, Meyer D & Mannucci PM. Replacement therapy with virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand disease. *Vox Sanguinis* 1992; 62: 193-199.
 50. Burnouf-Radosevich M & Burnouf T. Chromatographic preparation of a therapeutic highly purified von Willebrand factor concentrate from human cryoprecipitate. *Vox Sanguinis* 1992; 62: 1-11.
 51. Meriane F, Zerhouni L, DjehaNet al. Biological effects of a S/D treated, very high purity, vonWillebrand factor concentrate in five patients with severe von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1993; 4: 1023-1029.
 52. Mannucci PM, Chediak J, Byrnes JJ et al. A high purity factor VIII concentrate in the treatment of von Willebrand's disease. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; (supplement): 559. Abstract.
 53. Cattaneo M, Moia M, Della Valle P et al. DDAVP shortens the prolonged bleeding time of patients with severe von Willebrand disease treated with cryoprecipitate. Evidence for a mechanism of action independent of released von Willebrand factor. *Blood* 1989; 74: 1972-1975.
 54. Castillo R, Monteagudo J, Escolar G et al. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease. *Blood* 1991; 77: 1901-1905.
 55. Castillo R, Escolar G, Monteagudo J et al. Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* 1987; 37: 785-790.
 56. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. for the Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991, 325,393-397
 57. Henon PH for the GFEM. Trtaintment du purpura thrombopénic. Résultats d' une clinique multicentrique randomisée. *Press Médicale* 1991,20,1761-1767
 58. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo R et al. Thrombotic thrombocytopenic, hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis the factors predicting the response to plasma exchange. *Ann of Hematol* 1995, 70,319-323
 59. BCSH Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic microangiopathic hemolytic anemias. *Br J Haematol* 2003, 10, 556-523
 60. Rock G, Shumack KH, Sutton DMC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombocitopenic thrombotic purpura. *Br J Haematol*, 1996, 94,383-386
 61. Ziegler ZR, Shadduck NK, Green JF et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult TTP. *J Clin Apheresis*, 2001, 16, 19-22.
 62. van der Plas RM, Schiphorst MF, Huizings EG, et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in clasic, but in not in bone marrow transplant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1999, 93, 3798-3802
 63. Gaddis TG, Guthrie THJ, Drew MJ. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with Protein A immunoadsorption. *Am J Hematol*, 1997, 55, 55-58.
 64. Barbot J, Costa E, Guerra M et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura due to congenital deficiency of vWF-cleaving protease. *Haemostasis*, 2000, 30,193a
 65. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in congenita thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2000, 111, 1511-1522.
 66. Levy GG, Nichols WC, Lian RC et al. Mutations in a member of the ADAMTS13 family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 2001, 433, 488-494.
 67. Moakes JL, Byrnes JJ, Troll JIL et al. Effects of fresh frozen plasma and its cryosupernatant fraction on von Willebrand multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1986, 65, 1232-1236
 68. Chingumpala MM, Hurwitz RJ, Moake JL, et al. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large von Willebrand factor multimers during remission. *J Pediatr* 1992, 120, 49-53.
 69. Omar I Abdel-Wahab, Brian Healy and Walter H Dzik Effect of FFP transfusion on prothrombin time and bleeding with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* Vol. 46 2006 pag 1279-1285
 70. Holland LL, Brooks JP Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul;126(1):133-9



5

Recomendaciones para la utilización de sangre autóloga

La transfusión de sangre autóloga es el procedimiento médico por el cual se reinfunde a un paciente sangre o componentes de la sangre que le habían sido extraídos previamente. De acuerdo al momento en que haya sido extraída la sangre se tratará de:

1. Pre operatoria

2. Intra operatoria

3. Post operatoria

Los temores de producir efectos adversos en el receptor asociados a la transfusión y la baja disponibilidad de sangre aumentan el interés en reducir las transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en cirugías particularmente sangrantes. En referencias de inicios de la década del noventa existía información que comunicaba que entre el 60%-70% de las unidades de glóbulos rojos disponibles eran utilizadas en situaciones quirúrgicas¹⁻⁴. Según un análisis más reciente, el 50% de la sangre fue empleada en el Reino Unido en circunstancias quirúrgicas⁵. A pesar que existen evidencias que permiten la reducción de los umbrales de transfusión, publicadas recientemente^{6,7} también existe evidencia de mala utilización de la sangre⁸.

Existen tres mecanismos que podrían reducir el consumo de sangre alogénea: 1) uso de agentes para reducir la pérdida sanguínea, 2) drogas que promueven la producción de glóbulos rojos y 3) técnicas que permiten la reinfusión de sangre autóloga.

Las técnicas que permiten el suministro de sangre autóloga peri operatoria son: 1) pre-depósito (PDL), 2) hemodilución aguda normo volémica (HAN) y, 3) recuperación intra y pos operatoria de sangre (RIOS).

A los efectos de valorar su utilidad se ponderaron casi exclusivamente los estudios que utilizaron una de éstas técnicas y no una combinación de ellas. En los escasos estudios incluidos con más de una técnica, fue posible desagregar los datos.

1. Pre-depósito en estado líquido (PDL):

Con la extracción de una unidad de sangre autóloga se disminuye el hematocrito del paciente-donante, se moviliza el hierro de depósito corporal (1 mL de sangre = 0,5 mg de hierro) y ante eso la eritropoyetina endógena estimula la producción de glóbulos rojos. Para que este proceso tenga lugar en forma rápida, eficaz y segura para el paciente, los depósitos deben ser capaces de ofrecer a la transferrina, que es la proteína que lleva el hierro desde los depósitos a los precursores eritropoyéticos, suficiente hierro para que la hemoglobina se eleve luego de cada extracción de sangre. Esto se logra administrando hierro suplementario. De ese modo se puede realizar la extracción subsecuente de unidades unidades autólogas, cifra que puede alcanzar hasta 4 o más unidades, cada 4 a 7 días. El número de unidades que se desea colectar depende de la pérdida esperada en la intervención. En algunos casos bien seleccionados, con el propósito de extraer un número mayor de unidades, se puede agregar el uso de eritropoyetina recombinante (*rHuEP* por sus siglas en inglés).

Hasta el presente, con el fin de evaluar su uso, fueron realizados *9 estudios aleatorizados*⁹⁻¹⁷ que en total comprendieron 1.231 pacientes de los que 598 correspondieron a la rama de predepósito. *Ocho de ellos fueron analizados en 1 meta análisis*¹⁸.

En los 9 trabajos se comunicaron resultados referidos a datos respecto del número de pacientes que requirieron exposición a sangre alogénica y mostraron que la probabilidad de recibir ésta se redujo en un 63% del número global de pacientes (RR = 0.37, 95% IC 0,26-0,54) ($p < 0.0001$). En 5 estudios en pacientes oncológicos mostró un RR = 0,49, 95% IC = 0.38-0,63. En 4 estudios en enfermos ortopédicos los resultados indicaron un RR = 0.16 95%, IC = 0.06-0.37. No existen estudios con apareo aleatorio en otro tipo de cirugías que las mencionadas.

En los distintos subgrupos de pacientes, según el tipo de cirugía, dicha probabilidad fue heterogénea. El 63,5 % de los pacientes almacenaron 2 unidades de sangre (1-6). Existen datos insuficientes para determinar la influencia de la transfusión autóloga sobre los volúmenes de sangre alogénica transfundida, a pesar que algunos autores mencionan que la disponibilidad de las unidades autólogas induce un mayor uso de sangre. La media de disminución de Hb pre-operatoria fue de 1,23 g/dL en el grupo de PDL.

Se realizaron además, al presente 49 estudios de cohorte¹⁹⁻⁶⁷ que incluyeron 24.678 enfermos y 13.120 que depositaron sangre previamente a la cirugía.

En total, el PDL disminuyó la probabilidad de recibir sangre alogénica en 67% de los pacientes (RR = 0,33, 95% IC = 0,26-0,37) ($p < 0.000005$). A similitud con los trabajos aleatorizados existió heterogeneidad de acuerdo al tipo de cirugía. En cirugía cardiovascular el RR = 0,49, 95% IC = 0,37-0,65. En cirugía ortopédica, el RR = 0,31, 95 % IC = 0,24-0,36 y en cirugía oncológica el RR = 0,21, 95% IC = 0.17-0,26.

No existió influencia de la sangre autóloga sobre el tiempo de estadía hospitalaria o en la presentación de infección o trombosis posoperatoria. Los datos existentes no fueron suficientes para permitir analizar la influencia de la sangre autóloga sobre mortalidad o cualquiera de otras variables del post operatorio.

Todos los estudios controlados mostraron fundamentalmente un apareo inadecuado, mediciones no ciegas y con sesgos por variables subjetivas de evolución.

El trabajo de Etchanson y colaboradores⁶⁸ muestra que el uso indiscriminado de colectas de PDL agrega un 0.0002 a 0.00044 QALY (año de vida ganado) con un costo que resultó entre 68 U\$S a 4,783 U\$S por unidad de sangre autóloga. Cuando se analiza la efectividad del procedimiento se encuentra que está en un rango que va de 235,000 U\$S hasta a más de 23 millones por QALY. Sin embargo, es esencial mencionar que en ese trabajo los autores incluyeron en el análisis indicaciones de pre depósito de sangre autóloga en pacientes que era muy improbable que requirieran transfusiones. En otro estudio sobre el costo efectividad de la PDL en CCV, los autores concluyeron que el costo de 2 unidades de sangre era de 500.000 dólares estadounidenses por QALY, en comparación con el costo de la intervención quirúrgica que era menor de 50.000 dólares.¹²² Estas cifras fueron obtenidas por los autores incluyendo en el análisis todas las indicaciones con baja posibilidad de que el paciente requiriera sangre.

Sin embargo, empleando el procedimiento en pacientes que tienen indicaciones precisas, la efectividad del uso de sangre autóloga está demostrada.

Si bien en la Argentina no podemos hacer el cálculo del riesgo residual de las unidades de sangre para transmitir Infecciones Transmisibles por Transfusión (ITT) dado que nuestros donantes son en su mayor número donantes de primera vez, podemos afirmar que ese riesgo es probablemente mayor que el publicado por los bancos de sangre de los EEUU o algunos países de Europa, dado que la prevalencia de marcadores de ITT en nuestros donantes es mayor que en esos países. Por otra parte, hay quienes ponen en duda la seguridad expresada en las publicaciones, incluso en los países con alto desarrollo.⁶⁹

La más reciente revisión, en un centro hospitalario, sobre uso de transfusión autóloga por PDL en adultos, fue realizada en Ottawa y publicada por Gail Rock y colaboradores en 2006. En ella concluyen que la utilización de la sangre colectada por pre depósito decreció en 50% en estos últimos 10 años, que la actividad del programa ha decrecido si se la compara con el período previo a 1996 y que debe prestarse atención a los bajos niveles de hemoglobina de los pacientes con posterioridad a la cirugía.¹²⁶

Esta revisión muestra el mejoramiento en la indicación de predepósito, debido a las revisiones y evaluaciones del costo/beneficio y el no abandono de estos programas. Recientemente han aparecido publicaciones que muestran alteraciones de la respuesta inmune asociadas a la extracción de donaciones autólogas en pacientes con cáncer. Estas alteraciones muestran entre otras, una manifiesta disminución de la función celular de NK, lo cual genera preocupación relacionada con la posible recurrencia de la enfermedad de base. Los cambios que se observaron en la inmunidad innata y la celular podrían influir también en el riesgo de infecciones perioperatorias.¹²⁷

PDL en Pediatría

La extracción del 10 % de la volemia en los niños mayores de 4 años es compensada con un mayor volumen de eyección del ventrículo y un aumento de la frecuencia cardíaca.⁷⁰, por lo tanto pueden ser sometidos al PDL.

Los pacientes elegibles para ingresar en estos programas son los que van a ser sometidos a cirugía espi-

nal, otras intervenciones de ortopedia, cirugía plástica, cardiovascular, neurocirugía, otorrinolaringología, donantes de médula ósea, donantes de riñón, o bien pacientes que presentan múltiples anticuerpos y en los que se planea una intervención quirúrgica. No cabe duda que el primer lugar lo ocupan los pacientes de cirugía ortopédica y entre ellos los espinales, por el volumen de la pérdida, porque se trata de niños mayores en buen estado de salud, por no tener infecciones asociadas y poseer en general buenos accesos venosos. En relación con los accesos venosos es interesante señalar que algunos autores utilizan el conector estéril de tubuladuras para poder utilizar agujas de menor calibre que las de 16 G de las bolsas de sangre.⁷¹ Sin embargo no existen estudios controlados aleatorizados que muestren la efectividad y eficiencia al usar esos dispositivos.

En relación al cumplimiento del programa de PDL, este ha demostrado ser tan exitoso (en términos de la capacidad para donar del número de unidades requeridas según el cálculo la pérdida estimada de sangre) como en la población adulta. Según una gran cantidad de publicaciones (en las cuales se debe tener en cuenta el sesgo de selección) las tasas de éxito en pacientes pediátricos alcanzan rangos entre 70% y 100%.^{72, 73,74,75,76,77}

En relación al uso de las unidades extraídas la tasa de descarte (porcentaje de unidades no transfundidas) varía entre el 6% y 31%. Si bien el porcentaje de utilización de las unidades donadas es alto se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios no definen en forma clara el umbral de Hto/Hb que justifica la indicación de la transfusión. Varios estudios sugieren que el uso podría ser mayor por tratarse de unidades autólogas.^{72,73}

En relación con la exposición a sangre alogénea, el ya mencionado metaanálisis de Carless y colaboradores¹⁸ concluye que cuando se utiliza sangre autóloga la probabilidad de recibir sangre alogénea se redujo en un 63% (RR= 0.37, 95% IC 0,26-0,54) (p< 0.0001) como lo señaláramos más arriba. Este estudio no incluye trabajos en pediatría pero los estudios *observacionales* en pediatría muestran resultados similares.

La existencia de un exclusivo punto de análisis (la probabilidad de recibir o no sangre alogénica) en la inmensa mayoría de los estudios, los errores metodológicos antedichos y la carencia de análisis acerca de la influencia de PDL sobre morbi-mortalidad y sobre costos, impiden suministrar una recomendación sobre el parámetro eficiencia.⁷⁸

1. Beneficios de la utilización del predepósito de sangre autóloga:

- Disminución del uso de sangre homóloga
- Disminución del riesgo de adquirir enfermedades infecciosas
- Evita los efectos inmunosupresores de la transfusión
- Utilización de la propia sangre cuando se poseen múltiples anticuerpos contra antígenos de los glóbulos rojos
- Eliminación de aloinmunización a antígenos de leucocitos, plaquetas y proteínas del plasma, lo cual en los niños y adolescentes es de gran importancia por su impacto en el futuro transfusional del paciente, en los embarazos, en futuros trasplantes, etc.
- Eliminación de las reacciones febriles, alérgicas y las reacciones hemolíticas agudas y retardadas.

2. Riesgos e inconvenientes de la utilización del predepósito de sangre autóloga:

- Selección incorrecta del donante: mala disposición del paciente, infección bacteriana silenciosa
- Posibilidad de que la operación se posponga por razones institucionales o del paciente, con los inconvenientes consecuentes.
- Complicaciones durante la extracción: atención en un ambiente inadecuado, extracción de un porcentaje inadecuado de la volemia.
- Contaminación bacteriana durante el procesamiento: idéntica a la que puede ocurrir con la sangre homóloga.
- Problemas en la conservación: desarrollo bacteriano por mal control de los refrigeradores, pérdida de las unidades depositadas por corte de energía eléctrica.
- Errores en la adjudicación del componente: se puede producir incompatibilidad ABO o transfundir a un paciente la unidad compatible de otro donante de sangre autóloga.

3. Contraindicaciones del predepósito de sangre autóloga:

- La estimación de la pérdida de sangre no la justifica
- Falta de aceptación del procedimiento por el paciente
- Red venosa no apta para la extracción
- Proceso infeccioso crónico o colocación de sonda vesical permanente
- Historia de reacciones vasovagales previas
- Intolerancia al suplemento con hierro

Recomendaciones para la indicación de PDL

Se recomienda la realización de pre depósito de sangre autóloga cuando para la selección del paciente se tiene en cuenta los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento.

Grado de Recomendación 1A

2. Hemodilución Aguda Normovolémica (HAN)

Es el procedimiento por el cual se extrae sangre al paciente en el preoperatorio inmediato con el objeto de reservarla para su infusión (sangre con Hto normal) durante, o al finalizar la cirugía. Se repone con expansores de volumen (cristaloides o coloides) la volemia previamente extraída. Se desciende de ese modo el hematocrito, lo cual hará que cuando se produzca el sangrado, la masa eritrocitaria perdida sea menor por estar la sangre del paciente diluida. Esta situación hemodinámica optimiza las condiciones reológicas de la sangre, con disminución de la densidad y aumento de la velocidad capilar, mejorando la perfusión microvascular y aumentando la resistencia periférica.

Fueron realizados al presente 34 estudios aleatorizados con un total de 1.472 pacientes y 795 en la rama de HAN. Treinta fueron analizados en el meta análisis reciente¹⁸ realizado por Carless y col. Catorce estudios se refirieron a cirugía cardíaca, 8 a ortopédica y 12 comprendían a pacientes con cirugías varias (vasculares, torácicas y urológicas).

En 27 estudios⁷⁸⁻¹⁰² existieron referencias al número de pacientes expuestos a sangre alogénica. Estos estudios incluían un total de 1.152 pacientes, con 620 en la rama de HAN. La utilización de HAN permitió la no exposición a sangre alogénica en el 32 % de los pacientes (RR = 0,68, 95 % IC = 0,55- 0,84) ($p < 0.0002$). En 11 estudios con pacientes sometidos a cirugía cardíaca no existió exposición a sangre alogénica en 22 % de pacientes (RR = 0,78, 95 % IC = 0,57-1,04). En 6 estudios de cirugía ortopédica, no existió exposición a sangre alogénica en el 21% de los pacientes con HAN (RR = 0,79, IC = 0,60- 1,06). En 10 estudios de cirugías varias, un 57 % los enfermos sometidos a HAN no recibieron sangre alogénica (RR = 0,43, IC = 1,23-1,75).

A diferencia de PDL, en 17 estudios fue posible valorar el volumen de sangre alogénica transfundida en los distintos grupos; la media de reducción en los pacientes con HAN fue de 2 unidades (rango: 1,1-2,7).

En 4 estudios de 118 pacientes no existieron diferencias en el tiempo de estadía hospitalaria. Cuatro estudios muestran una reducción estadísticamente significativa de las trombosis en el pos operatorio ($p < 0.05$), pese a que 1 trabajo exclusivo aporta el 83 % de los pacientes. A pesar de la pobreza de los datos no se infiere diferencia estadísticamente significativa en incidencia pos operatoria de muerte, infección o infarto agudo de miocardio de miocardio.

Al igual que en el PDL existe marcada heterogeneidad entre los estudios, apareo inadecuado, no son ciegos, se observan sesgos por variables subjetivas de evolución y hay un escaso número de pacientes por estudio

Se realizaron 7 estudios de cohorte^{49, 51, 102, 106} con 355 pacientes y presencia de datos que muestran el grado de exposición a sangre alogénica. El uso de HAN disminuyó en 55 % el número de pacientes que requirió unidades de sangre alogénicas ($p < 0.0001$). La disminución media de sangre alogénica fue de 2,8 (r: 1,2- 4) unidades por paciente en los 7 estudios. Dos estudios no mostraron influencia sobre la cantidad de días de estancia hospitalaria. No existe información suficiente que permita extraer conclusiones respecto de otras variables del período pos operatorio.

Pese a que en los estudios de HAN existe mayor cantidad de datos que en los estudios de PDL (Disminución en el uso de sangre alogénica por paciente, duración de la estadía hospitalaria, trombosis pos operatoria) que permitirían mayores conclusiones, existen errores metodológicos, falta de ceguera y sesgos por las variables subjetivas de la evolución de los casos.

Asimismo, en relación a la eficiencia de la utilización de HAN, los estudios contienen errores metodológicos y carecen de análisis acerca de la influencia de HAN sobre la morbi-mortalidad y sobre costos económicos, por lo que no se puede suministrar una recomendación.

Este procedimiento es muy útil en los pacientes con estimación de pérdida que requerirá transfusión, que no pueden realizar predepósito por razones médicas (infecciones urinarias, mala red venosa, mala disposición al procedimiento, por vivir en lugares alejados de los centros de atención, por ser testigos de Jehová, en cirugías de urgencia, como coadyuvante cuando las unidades de predepósito no alcanzan para cubrir las pérdidas o bien cuando la cirugía consta de 2 tiempos)

Este procedimiento está limitado en pacientes con hemoglobinopatías, otras anemias, desórdenes de la hemostasia, inestabilidad hemodinámica, afecciones de la función cardíaca o pulmonar, emergencias quirúrgicas.

HAN en Pediatría

Los pacientes deben tener por lo menos 4 años para asegurar su madurez cardiopulmonar, lo que permite que se desencadenen los mecanismos de compensación cardiocirculatoria apropiados. Si el trabajo cardíaco compensa la situación, la liberación del oxígeno a los tejidos, con un hematocrito entre 25 y 30% se puede hacer tan bien como a 35 a 45%. Hay controversias acerca de la seguridad de trabajar con cifras menores de hematocrito. Se habla de hemodilución leve (Hto entre 25 y 30%), moderada (20 a 25 %) y severa (Hto menor de 20%)

En pediatría se encuentran referencias predominantes sobre hemodilución moderada y severa en los procedimientos para los que también se implementa PDL. La extracción de oxígeno del miocardio se mantiene en una razón de 55-70 %, lo cual se produce por vasodilatación coronaria.

La extracción de oxígeno desde otros tejidos como los músculos, la piel, los intestinos es de una proporción de 5 a 10%, lo cual se produce como compensación por la disminución de la liberación y el aumento de la extracción.

Ventajas del uso de HAN

- Disminución en el uso de sangre alogénea en pacientes con y sin pre-depósito
- Las reacciones transfusionales por error de unidad están minimizadas
- La sangre extraída es fresca con todos los factores de coagulación y plaquetas.
- Menor costo que la sangre homóloga
- Puede utilizarse en lugar del predepósito cuando el paciente no tiene acceso al mismo, por diferentes razones.
- Aplicable a casi todos los procedimientos quirúrgicos

Desventajas de HAN

- Disminución de la reserva amortiguadora de masa de GR ante una hemorragia masiva.
- Menor liberación de oxígeno a los tejidos
- Puede requerirse tener habilitado un catéter pulmonar y una vía arterial en los pacientes
- Puede requerirse una estadía mayor en el quirófano en pacientes pequeños.

Recomendaciones para la indicación de HAN

Se recomienda el uso de HAN en todo tipo de cirugía y para permitir la cirugía en aquellos pacientes que objetan las transfusiones por razones de conciencia, cuando para la selección del paciente se tiene en cuenta los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento.

Grado de Recomendación 1 A

3. Recuperación Intra Operatoria de Sangre (RIOS)

La sangre se recoge del campo quirúrgico, se lava una cantidad variable de veces por medio de máquinas especialmente diseñadas para ello¹⁰⁷, se separan los GR de los otros componentes, los GR se filtran a través de filtros de microagregados y se reinfunde al paciente durante o después de la cirugía. Este procedimiento puede utilizarse en el período intra o pos operatorio.

Este método para obtener y transfundir sangre autóloga es el que menor impacto tiene sobre la fisiopatología del paciente, ya que en realidad lo que se colecta es la sangre que ya fue perdida por el paciente con el objetivo de reducir la exposición a sangre alogénica

En dos metaanálisis^{58 108} muy recientes con 49 trabajos (3732 enfermos, 1890 fueron randomizados para RIOS) que llenaron los requisitos de inclusión (estudios randomizados con grupo control) fueron documentadas las siguientes características: tipo de cirugía (21 ortopédicas, 24 cardíacas), tipo de sangre infundida (lavada, no lavada, filtrada), momento de la infusión (pos operatorio 32, intra operatorio 10 y pre 7). Todas las cirugías fueron electivas y no urgentes en enfermos mayores de 12 años.

Se determinó que la RIOS redujo la exposición a sangre alogénica (riesgo relativo [RR] =0,60: 95% intervalo de confianza [IC]= 0,51-0,70). En cirugía ortopédica fue más beneficiosa (RR =0,42: 95% IC =0,32-0,54) que en cirugía cardíaca (RR =0,78: 95% IC =0,68-0,88).

Se determinó que la infusión de glóbulos rojos lavados redujo la exposición a sangre alogénica (RR = 0.54: 95% IC 0,53-0,72) respecto de los no lavados (RR = 0,71: 95% IC 0,60-0,85).

De los estudios analizados no surgieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, re-operación por sangrado, infección pos operatoria, complicación de heridas, trombosis venosa, accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio y estadía hospitalaria entre los enfermos sometidos a RIOS y los no sometidos.

El único estudio costo-eficacia¹¹² mostró un rango entre 120.794 dólares norteamericanos y 578.278 dólares norteamericanos por *QALY* ganado al utilizar esta intervención, cifra que no fue considerada particularmente atractiva.

En cirugía cardíaca, pese a que la RIOS podría hallarse justificada, a la luz de éste metaanálisis deben realizarse otras consideraciones (p. Ej. uso de técnicas mínimamente invasivas, uso de agentes anti-fibrinolíticos¹¹³, umbrales más altos para la transfusión¹¹⁴) que han mostrado disminuir la pérdida pos operatoria, la cantidad de re-operaciones y la cantidad de transfusiones alogénicas realizadas.

La recuperación de sangre en el período pos operatorio no redujo la necesidad de sangre alogénica. Con este propósito se usan dispositivos que no incluyen el lavado de los glóbulos rojos recolectados y la sangre se reinfunde por medio de un filtro de microagregados. La sangre recogida de esta forma está diluida, parcialmente hemolizada, desfibrinada y contiene altos niveles de citoquinas. Ha habido comunicaciones de varios autores señalando el aumento del riesgo de contaminación bacteriana de la sangre a transfundir colectada de esa forma.

RIOS en Pediatría

La aplicación de RIOS más frecuente y menos discutida en niños es en: las cirugías espinales, las cirugías de corrección de la luxación congénita de cadera y las cardiovasculares; sin embargo también se la utiliza - seleccionando caso por caso - en otras intervenciones como trasplante de hígado, injuria esplénica, craneostenosis¹⁰⁹, remoción de escaras en quemados¹¹⁰, etc.

Ventajas del Uso de RIOS.

- Disminución del uso de sangre alogénea
- Se puede programar o utilizar en las emergencias
- Pocas posibilidades de cometer errores administrativos
- No altera la fisiología del paciente

Desventajas del Uso de RIOS

- Su costo es el más alto de los procedimientos de sangre autóloga
- Requiere la presencia de un operador experimentado
- Si no se realiza en forma apropiada pueden producirse complicaciones en el paciente: coagulopatías de consumo, hemólisis.

Contraindicaciones absolutas de RIOS¹¹¹

- Cuando se usan materiales microfibrilares de colágeno como hemostáticos
- Fluidos corporales infectados en pacientes con prótesis

Contraindicaciones relativas de RIOS

- Cuando el paciente es portador de un virus letal que puede infectar a los operadores
- Cuando hay contaminación de la sangre derramada con líquido amniótico
- Cuando se utiliza metacrilato de metilo, peróxido de hidrógeno, Betadine[®] y antibióticos tópicos no permitidos para uso parenteral.
- Cuando se presume que puede haber células malignas en la sangre a recuperar. Aunque no se ha demostrado la relación entre células malignas circulantes y metástasis.
- Hay algunas comunicaciones sobre el uso de sangre contaminada con bacterias en adultos, no hubo

efectos adversos, pero en todos los casos la sangre fue lavada y los pacientes fueron tratados con antibióticos. Se considera que el lavado disminuye los microorganismos en el producto pero no los elimina totalmente.

Recomendaciones para la indicación de HAN

Teniendo en cuenta en el proceso de selección del paciente; los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento, se recomienda el uso de recuperación intra operatoria de glóbulos rojos lavados en cirugía ortopédica (**Grado de Recomendación 1 A**) y otras cirugías (**Grado de Recomendación 2 C**) a efectos de reducir la exposición a sangre alogénica.

Transfusión Autóloga y utilización de EPO

Varios protocolos de estudio mostraron la eficacia de su utilización para el mejoramiento de la recuperación de unidades de sangre en el predepósito de sangre autóloga y en la reducción del uso de sangre homóloga en pacientes que no tienen predepósito

INDICACIONES: pacientes que requieren 4 ó más unidades de sangre o en aquellos que están anémicos al comenzar el predepósito, para disminuir el uso de sangre alogénea en los pacientes en los que no podía realizarse predepósito y/o para aumentar el volumen de GR (hematocrito) en pacientes testigos de Jehová, permitiendo de ese modo una mejor recuperación de sangre autóloga mediante HAN y RIO, cuando estos procedimientos son aceptados por ellos.^{115,116,117} La mayor parte de esos estudios fueron hechos en pacientes adultos, son escasos los estudios en pediatría.¹¹⁸

Debido a que la eritropoyesis puede no ser lo suficientemente estimulada durante el predepósito es que se plantea la adición de EPO exógena con este propósito. Debe tenerse presente que puede haber una "deficiencia funcional del hierro", que se traduce por una falta de disponibilidad del mismo para la transferrina a pesar de la existencia de un depósito de hierro normal. Esto debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe el hierro como suplemento, esencial durante el período que dura el predepósito y, por supuesto, cuando se administra EPO. Cuando se trata de niños es de destacar que se ha encontrado que son en general deficientes en hierro, tienen niveles de ferritina entre 32-43 ng/mL.¹¹⁹ Si se desea una buena respuesta a la EPO,¹²⁰ se recomienda que los niveles de ferritina en este período superen los 100 ng/mL.

Recomendaciones para el uso de EPO

En el contexto de la transfusión autóloga se recomienda el uso de Epo
Grado de Recomendación 1 B

Referencias bibliográficas

1. Surgenor DM, Wallace EL, Hao SH, et al. Collection and transfusion in United States, 1982- 1988. N Engl J of Med 1990; 322(23):1646-1651.
2. Cook SS, Epps J. Transfusion practice in central Virginia. Transfusion 1991; 31(4): 355-60.
3. Lenfant C. Transfusion practice should be audited for both under transfusion and over transfusion. Transfusion 1992;32(9):873-4
4. Wallace EL, Surgenon DM, Hao HS et al. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1989. Transfusion 1993;33(2):139-144
5. Regan F, Taylor C. Blood transfusion medicine. BMJ 2002; 325(7356): 143-7
6. Carlson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfusion Medicine Reviews, 2002; 16, 187-199
7. Hill SR, Carless PA, Mc Clelland B et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood transfusion. The Cochrane Library 2003,(2)
8. Rubin, GL, Schofield WN, Dean MG, et al. Appropriateness of red blood transfusion in major urban hospitals and effectiveness of an intervention. The Medical Journal of Australia 2001 (175),354-358
9. Busch, O.R., Hop, W.C., Hoyneck van Papendrecht, M.A., et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. The New England Journal of Medicine, 1993; 328, 1372-1376
10. Elawad AA, Fredin H. Intraoperative autotransfusion in hip arthroplasty. A retrospective study of 214 cases with matched controls. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1991; 63, 369-372

11. Hedstrom M, Flordal PA, Ahl T, et al. Autologous blood transfusion in hip replacement. No effect on blood loss but less increase of plasminogen activator inhibitor in a randomized series of 80 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1996; 67, 317-320
12. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C et al. Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 1997, 8, 402-408.
13. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery [published erratum appears in *Lancet* 1994; 343 (8888): 64]. *Lancet*, 1993; 342, 1328-1333
14. Hoyneck van Papendrecht MA, Hop W, Langenhorst BL, et al. Feasibility of a predeposit autologous blood donation program in colorectal cancer patients: results from a randomized clinical study. *Vox Sanguinis*, 1992; 62, 102-107.
15. Kajikawa, M., Nonami, T., Kurokawa, T. et al. Autologous blood transfusion for hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: use of recombinant human erythropoietin. *Surgery*; 1994; 115, 727-734.
16. Lorentz A, Osswald PM, Schilling M, et al. A comparison of autologous transfusion procedures in hip surgery. *Der Anaesthetist*, 1991;40, 205-213
17. Goldschlag B, Afzal N, Carter HB. Is preoperative donation of autologous blood rational for radical retropubic prostatectomy? *The Journal of Urology*, 2000; 164, 1968-1972
18. Carless P, Moxey A, O'Connell D et al. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfusion Medicine* 2004; 14, 123-44
19. Britton LW, Eastlund, DT, Dziuban SW et al. Predonated autologous blood use in elective cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 1989; 47, 529-532
20. Dzik WH, Fleisher AG, Ciavarella D et al. Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1992; 54, 1177-1180.
21. Goldfinger D, Capon S, Czer L, Leibfreid J et al. Safety and efficacy of preoperative donation of blood for autologous use by patients with end-stage heart or lung disease who are awaiting organ transplantation. *Transfusion* 1993; 33, 336-340.
22. Kruskall MS, Glazer EE, Leonard SS et al. Utilization and effectiveness of a hospital autologous preoperative blood donor program. *Transfusion* 1986; 26, 335-340.
23. Pinkerton PH. Autologous blood donation in support of cardiac surgery: a preliminary report on a hospital-based autologous donor programme. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1994; 41, 1036-1040
24. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1999; 81, 2-10
25. Biesma DH, van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ et al. Red blood cell Transfusion for total hip replacement in a regional hospital. A six-year analysis. *Vox Sanguinis* 1994; 66, 270-275.
26. Billote DB, Glisson SN, Green D et al. Efficacy of preoperative autologous blood donation: analysis of blood loss and Transfusion practice in total hip replacement. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12, 537-542.
27. Cha CW, Deible C, Muzzonigro T et al. Allogeneic Transfusion requirements after autologous donations in posterior lumbar surgeries. *Spine* 2002; 27, 99-104.
28. Churchill WH, Chapman RH, Rutherford CJ et al. Blood product utilization in hip and knee arthroplasty: effect of gender and autologous blood on Transfusion practice. *Vox Sanguinis* 1994; 66, 182-187.
29. Churchill WH, McGurk S, Chapman RH, et al. The Collaborative Hospital Transfusion Study: variations in use of autologous blood account for hospital differences in red cell use during primary hip and knee surgery. *Transfusion* 1998; 38, 530-539.
30. Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, et al. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfusion Medicine* 2001; 11, 87-95.
31. Goodnough LT, Shafron D, Marcus RE. The impact of preoperative autologous blood donation on orthopaedic surgical practice. *Vox Sanguinis* 1990; 59, 65-69.
32. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobucks R et al. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sanguinis* 1992; 63, 90-95.
33. Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip Tet al. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogeneic Transfusion. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2000; 82, 89-100.
34. Julius CJ, Purchase KS, Isham BE et al. Patterns of autologous blood use in elective orthopedic surgery: does the availability of autologous blood change Transfusion behavior? *Vox Sanguinis* 1994; 66, 171-175.
35. MacFarlane BJ, Marx L, Anquist K et al. Analysis of a protocol for an autologous blood Transfusion program for total joint replacement surgery. *Canadian Journal of Surgery* 1988; 31, 126-129.
36. Sculco TP, Gallina J. Blood management experience: relationship between autologous blood donation and Transfusion in orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999; 22, s129-s134
37. Sharland MG, Holman PR. A autologous blood donation in total hip replacement. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1995; 65, 17-19
38. Thomas D, Wareham K, Cohen D. Autologous blood Transfusion in total knee replacement surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86, 669-673
39. Thomson JD, Callaghan JJ, Savory CG, Stanton RP et al. Prior deposition of Autologous blood in elective orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 1992; 69A, 320-324
40. Toy PT, Kaplan EB, Mc Vay, PA et al. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter study. The Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Transfusion* 1992; 32, 63-67.
41. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC, Sears R et al. Predeposited Autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316, 517-520.
42. Wasman J, Goodnough LT. Autologous blood donation for elective surgery. Effect on physician Transfusion behavior. *JAMA* 1987; 258, 3135-3137.
43. Woolson ST, Marsh JS, Tanner JB. Transfusion of previously deposited Autologous blood for patients undergoing hip-replacement surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 1987; 69A, 325-328.
44. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood Transfusion : new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000; 93, 242-255
45. Covens A, Pinkerton P, Osborne R. Review of Autologous and allogeneic blood Transfusion practices in patients undergoing radical hysterectomy. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1997; 18, 449-452.
46. Goad JR, Eastham JA, Fitzgerald KB et al. Radical retropubic prostatectomy: limited benefit of Autologous blood donation. *The*

- Journal of Urology 1995; 154, 2103-2109.
47. Goh M, Kleer CG, Kielczewski P et al. Autologous blood donation prior to anatomical radical retropubic prostatectomy: is it necessary? *Urology* 1997; 49, 569-573.
 48. Ihara H., Yabumoto H, Shima H et al. Predeposit Autologous blood Transfusion in elderly patients undergoing transurethral resection of the prostate. *International Urology and Nephrology* 1993; 25, 571-576.
 49. Nash PA, Schrepferman CG, Rowland RG et al. The impact of pre-donated Autologous blood and intra-operative isovolaemic haemodilution on the outcome of Transfusion in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *British Journal of Urology* 1996; 77, 856-860.
 50. Ness PM, Walsh PC, Zahurak M et al. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving Autologous or homologous blood. *Transfusion* 1992; 32, 31-36.
 51. Pellegrino A, Landoni F, Cormio G et al. Effectiveness of Autologous blood Transfusion in patients undergoing radical hysterectomy. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1995; 84, 391-394.
 52. Toy PT, Menozzi D, Strauss RG et al. Efficacy of preoperative donation of blood for Autologous use in radical prostatectomy. *Transfusion* 1993; 33, 721-724.
 53. Yamada AH, Lieskovsky G, Skinner DG et al. Impact of Autologous blood Transfusion on patients undergoing radical prostatectomy using hypotensive anesthesia. *The Journal of Urology* 1993; 149, 73-76.
 54. Brown FE, Rawnsley HM, Lawe JE. The use of Autologous blood in patients undergoing subcutaneous mastectomy or reduction mammoplasty. *Annals of Plastic Surgery* 1993; 10, 186-189.
 55. Chan AC, Blumgart LH, Wuest DL et al. Use of preoperative Autologous blood donation in liver resections for colorectal metastases. *American Journal of Surgery* 1998; 175, 461-465.
 56. Clugston PA, Fitzpatrick DG, Kester DA et al. Autologous blood use in reduction mammoplasty: is it justified? *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 95, 824-828.
 57. Connor JP, Morris PC, Alagoz T et al. Intraoperative Autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 86, 373-378.
 58. Crosby ET, Murphy P, Benoit PR. Routine predeposit of Autologous blood is not warranted before breast reduction surgery. *Canadian Journal of Surgery* 1995; 38, 309-313.
 59. Kanter MH, van Maanen D, Anders KH et al. Preoperative Autologous blood donations before elective hysterectomy. *JAMA* 1996; 276, 798-801.
 60. Stoller ML, Lee KL, Schwartz BF et al. Autologous blood use in percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 1999; 54, 444-449.
 61. Toy PT, Stehling LC, Strauss RG et al. Underutilization of Autologous blood donation among eligible elective surgical patients. *American Journal of Surgery* 1986; 152, 483-485, en su casi totalidad anali
 62. Ridgeway C, Tai P, Alton P et al. Pre-donated autologous blood transfusion in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Br*, 2003; 85, 1032-6
 63. Motoyama S, Saito R, Kamata S et al. Survival advantage of using autologous blood transfusion during surgery for esophageal cancer. *Surg Today*; 2002; 32, 951-8
 64. Won F, Torella SL, Haynes K et al. and ATIS Investigators. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: a multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235, 145-51
 65. Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: a randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty* 2003; 18; 243-9
 66. Hughes JC. Autologous transfusion in total knee replacement surgery. *Br. J. Anaesth* 2001; 87, 941-2
 67. Yoda M, Nonoyama N, Shimakura T. Autologous blood donation before elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Surg Today* 2004; 34, 21-3.
 68. Etchanzon J, Petz L, Keeler E, et al. The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Eng J Med* 1995; 332: 719-24
 69. EO. Hathaway. Changing the Educational Paradigms in Transfusion Medicine and cellular therapies: development of a profession. *Transfusion* 2005; 45: 172S-188S.
 70. Streitz SL, Hickey PR. Cardiovascular physiology and pharmacology in children: Normal and diseased pediatric cardiovascular systems. In: Cote, Ryan, Todres, Goudsouzian, editors. *A practice of anesthesia for infants and children*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 271- 289
 71. Mayer NM et al. Autologous Blood Donation for elective surgery in children weighing 8-25 kg. *Vox Sanguinis* 1996; 70: 224-228.
 72. Moran MM, Kroon D, Tredwell SJ, et al. The role of autologous blood transfusion in adolescents undergo spinal surgery. *Spine* 1995; 20(5):532- 6
 73. Letts M, Perng R, Luke B, et al. An analysis of a preoperative pediatric autologous blood donation program. *Can J Surg* 2002; 43(2): 125-9.
 74. Murray DJ, Forbes RB, Titone MB, et al. Transfusion management in pediatric and adolescent coliosis surgery: efficacy of autologous blood. *Spine* 1997; 22(23):2735- 40.
 75. Tasaki T, et al. Autologous blood donation elective surgery in children. *Vox Sang* 1994; 66: 188±193.
 76. Han P, Stacy D. Response of the erythron and erythropoietin to autologous blood donations in paediatric subjects. Is erythropoietin supplement necessary? *Vox Sang* 1997; 73: 24±7.
 77. MacEwen GD, et al. Autologous Blood transfusions in children and young adults with low body weight undergoing spinal surgery. *J Pediatr Ortho* 1990; 10(6): 750±753.
 78. Ahlberg A, Nillius A, Rosberg B et al. Preoperative normovolemic hemodilution in total hip arthroplasty. A clinical study. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1977; 07-411
 79. Atallah MM, Banoub SM, Saied MM. Does timing of hemodilution influence the stress response and overall outcome? [Published erratum appears in *Anesthesia and Analgesia* 1994 August, 79 (2), 399]. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76, 113-117.
 80. Bennett SR. Perioperative autologous blood transfusion in elective total hip prosthesis operations. *Ann of the Royal College of Surgeons of England* 1994; 76, 95-98.
 81. Boldt J, Kling D, Weidler B et al. Acute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hypertonic saline-hydroxyethyl starch solution. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1991; 5, 23-28.

82. Boldt J, Weber A, Mailer K et al. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. *BJA* 1999; 82, 170-174.
83. Bonnet MC, Julia JM, Mathieu-Daude JC et al. Value of hemodilution in maxillofacial surgery for postoperative traumatic edema and graft viability. *Ann Francaises Anesthesie et Reanimation* 1986; 5, 243-248.
84. Boussofara M, Damak R, Bracco D et al. Place of normovolaemic haemodilution in cervicofacial and ENT oncologic surgery. *Annales Francaises Anesthesie et Reanimation* 2002; 21, 271-275.
85. Dietrich W, Barankay A, Dilthey G et al. Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1989; 97, 213-219.
86. Hallowell P, Bland JH, Buckley MJ et al. Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1972; 64, 941-948.
87. Herregods L, Foubert L, Moerman A et al. Comparative study of limited intentional normovolaemic haemodilution in patients with left main coronary artery stenosis. *Anaesthesia* 1995; 50-953.
88. Herregods L, Moerman A, Foubert L, et al. Limited intentional normovolemic hemodilution: ST-segment changes and use of homologous blood products in patients with left main coronary artery stenosis. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1997; 11, 18-23
89. Kahraman S., Altunkaya H, Celebioglu B et al. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41, 614-617.
90. Karakaya D, Ustun E, Tur A et al. Acute normovolemic hemodilution and nitroglycerin-induced hypotension. Comparative effects on tissue oxygenation and allogeneic blood transfusion requirement in total hip arthroplasty. *J Clinical Anesthesia* 1999; 11, 368-374
91. Khanna M., Kaul H, Pawar DK et al. Autotransfusion using normovolemic hemodilution in adult surgical patients. *J Anaesthesiology Clin Pharmacol* 1998 14, 11-16.
92. Malinovsky JM, Bouyer L, Rusterholtz T et al. Saving of blood products by normovolemic hemodilution in prostate resection. *Ann Francaises Anesthesie et Reanimation* 1989; 8 (Suppl.), R120.
93. Moyes, DG, Mistry BD, Conlan AA. Normovolaemic haemodilution using dextran 70 in thoracic surgery. *South African Med J* 1985; 67, 762-764.
94. Olsfanger D, Fredman B, Goldstein et al. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *BJA* 1997; 79, 317-321.
95. Rose D, Coutsoftides T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Research*, 31, 375-381
96. Tempe D, Bajwa R, Cooper A, et al. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1996; 10, 502-506.
97. Triulzi DJ, Gilmor PM, Ness WA et al. Efficacy of autologous fresh whole blood or platelet-rich plasma in adult cardiac surgery. *Transfusion* 1995; 35, 627-634.
98. Vara Thorbeck R., Rosell Pradas J, Mekinassi K et al. Prevention of thromboembolic disease and post-transfusional complications using normovolemic hemodilution in arthroplasty surgery of the hip. *Revue Chirurgie Orthopedique* 1990; 76, 267-271.
99. Vedrinne C, Girard C, Jegaden O et al. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion. *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1992; 6, 319-323.
100. Von Bormann B, Weidler B, Boldt J et al. Acute normovolemic hemodilution in extensive surgical interventions. *Chirurgie* 1986; 57, 457-464
101. Wang SS, Chu SH, Lin HM et al. Clinical use of pentastarch in cardiac surgery without homologous blood transfusion. *Jl Formosan Med Association* 1995; 94, 153-158
102. Wagstaffe JG, Clarke AD, Jackson PW. Reduction of blood loss by restoration of platelet levels using fresh autologous blood after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1972; 27, 410-414
103. Barbier-Bohm G, Desmonts JM, Couderc E et al. Comparative effects of induced hypotension and normovolaemic haemodilution on blood loss in total hip arthroplasty. *BJA* 52, 1039-1043.
104. Johnson L., Plotkin JS, Kuo PC. Reduced transfusion requirements during major hepatic resection with use of intraoperative isovolemic hemodilution. *Am J Surgery* 1998; 176, 608-611.
105. Petry AF, Jost J, Sievers H. Reduction of homologous blood requirements by blood-pooling at the onset of cardiopulmonary bypass. *J Thoracic Cardiovascular Surgery* 1994; 107, 1210-1214.
106. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL et al. Effect of haemodilution on transfusion requirements in liver resection. *Lancet* 1989; 2, 1380-1382
107. Huet C, Salmi LR, Fergusson D et al. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery. *International Study of Perioperative Transfusion (ISPO) investigation. Anaesthesia and Analgesia* 1999;69(4):861-911
108. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Most recent update November 2003. *The Cochrane Database of Systematic Reviews. Volume (1), 2004*
109. Velardi F, DiChirico A, Di Rocco C, Blood salvage in craniostomosis surgery, *Childs Nerv Syst* 199;15, 695-710
110. Jeng JC, Boyd TM, Jablonsky KA, et al. Intraoperative Blood Salvage in excisional burn surgery: An analysis of yield, bacteriology, and inflammatory mediators. *J Burn Care Rehabil.* 1998; 19: 305-11
111. KTT Murto, WM Splinter I, Perioperative autologous Blood Donation in children, *Transfusion Science* 21 (1999)41-62
112. Huber TS, Mc Gorry SP, Carlton LC et al. Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: A decision analysis model. *J Vascular Surgery* 1997;25, 984-994
113. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative blood transfusion. Most recent update July 2003. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, Volume (2), 2003*
114. Hill SR, Carless PA, McClelland B, Henry DA, Henderson KM, Carson J, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Cochrane Review). *The Cochrane Library - 2003 Issue 2 Oxford: Update Software 2003.*
115. Goodnough LT, Price Th, Friedman KD, et al. A Phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patient patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: Dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994; 34:66-71,
116. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, et al. Improving the efficacy of autologous blood donation with low hematocrit: A randomized, double-blind, controlled trial of recombinant erythropoietin. *Am J Med* 1996; 101 (suppl 2A): 22-7S.

117. Monk TG, Goodnough LT, Andriole GL, et al. Preoperative recombinant Human Erythropoietin therapy enhances the efficacy of acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 80: S2 30
118. Helfaer M, et al. Preoperative erythropoietin (EPO) increases hematocrit and decreases transfusions in children undergoing cranio-facial surgeries. *Crit Care Med* 1998; 26 Suppl. 1:A84
119. Han P, Satacy D. Response of the erythron and erythropoietin to autologous blood donations in paediatric patients. Is erythropoietin supplement necessary? *Vox Sanguinis* 1997; 73: 24-7.
120. Rutherford CJ. et al. Efficacy of different dosing regimens for recombinant human erythropoietin in a simulated presurgical setting: The importance of iron availability in optimizing response. *Am J Med* 1994; 96: 139
121. Linda L. Barnes, Gregory A. Plotnikoff, Kennet Fox and Sara Pendleton. *Spirituality, Religions and Pediatrics: Intersecting Worlds of Healing Pediatrics* 2000, 106; 899-908
122. Birkmeyer JD, AuBuchon JP, Littenberg B, O'Connor GT, Nease. RF Jr, Nugent WC, Goodnough LT: Cost-effectiveness of preoperative autologous donation in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994, 57:161-16
123. Circular of information of Human Blood and Blood Components. Bethesda: American Association of Blood Banks, America's Blood Centers (ABC) and American Red Cross (ARC); 2000.
124. Goodnough L T, Shander, A and Spence R. Bloodless Medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion* Vol 43, 668-676 2003
125. Bodnaruk ZM, Wong CJ, Thomas MJ. Meeting the Clinical Challenges of Care for Jehova's Whitnesses. *Transfusion Medicine Reviews*, vol 18, Nº 2, 2004, pp 105-116
126. G. Rock, R. Berger, J. Bormanis, A. Giulivi, S. El Saadany, M. Afzal, J. Beard, D. Neurath, T. G. Jones. A review of nearly two decades in an autologous blood programme: the rise and fall of activity. *Transfusion Medicine*, 2006, 16, 307-311
127. Karger R, Weber C, Schmidt J, Kretschmer V. Characterization of immune system alterations following preoperative autologous blood donation for elective hip replacement surgery. *Transfus Med.* 2007 Feb;17(1):45-53.
128. Booke M, Hagemann O, Van Aken H, et al. Intraoperative Autotransfusion in Small Children: An in vitro investigation to study its feasibility. *Anesth Analg* 1999; 98
129. Ballin A, Arbel E, Kenet G, Berar M, Kohelet D, Tanay A, Zakut H, Meytes D. Autologous umbilical cord transfusion, *Arch Dis Child Neonatal* Ed. 1995, Nov; 73 (3) : F 181-3
130. Eichler H, Schaible T, Richter E, Zieger W, Voller K, Leveringhaus A, Goldmann SF. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000 Sep; 40 (9): 1111-7
131. Brune T, Garritsen H, Witteler R, Schlake A, Wullenweber J, Louwen F, Jorch G, Harms E. autologous placental blood transfusion for the therapy of anaemic neonates. *biol Neonate* 2002, 81 (4) 236-43
132. Taguchi T, Suieta S, Nakamura M, Yamanouchi T, Ogita K, Taguschi S, Uesugi T, Nakano, Inaba S, The efficacy of autologous cord-blood transfusion in neonatal sugical patients. *J Pedatr Surg* 2003; 38: 604-7
133. Brune T, Garritsen H, Hentschel R, Louwen F et al. Efficacy, recovery, and safety of RBCs from autologous placental blood: clinical experience in 52 newborns. *Transfusion* 2003, Vol 43: 1210-15



6

Recomendaciones para el uso de componentes irradiados

1. Fundamento

La enfermedad injerto *versus* huésped asociada a la transfusión (EIVH AT) es una reacción adversa poco frecuente pero fatal y está relacionada con la proliferación de linfocitos T que se encuentran en los componentes celulares y que reaccionan contra tejidos del receptor.

La prevención de esta complicación no deseada es la irradiación gama de los componentes celulares, la cual inactiva los linfocitos T al acortar su supervivencia e inhibir su proliferación, con la preservación de la función de las otras células.

Las recomendaciones de irradiación están sustentadas en:

- 1) El conocimiento que existe acerca de las poblaciones de pacientes en riesgo de desarrollar EIVH AT, teniendo en cuenta que la probabilidad de ocurrencia de EIVH AT luego de una transfusión, está directamente relacionado con el grado de disparidad inmunológica entre el injerto y el paciente, con el número y viabilidad de linfocitos contenidos en el injerto y con la capacidad del paciente para desarrollar una respuesta inmune ante el injerto.¹
- 2) La comunicación de casos de EIVH AT en diferentes contextos clínicos.^{2,3,4,5,6,7,8}

2. Indicaciones Clínicas

2.1 Población pediátrica

La probabilidad de desarrollo de EIVH AT en neonatos (y más específicamente en neonatos prematuros) está relacionada con la inmadurez inmunológica del receptor, a expensas de la presencia de linfocitos T inmaduros, del aumento de los linfocitos B y del bajo número de células NK.^{9,10,11,12}

Los casos descritos en pacientes neonatales, aparentemente inmunocompetentes, ocurrieron luego de transfusiones intrauterinas o procedimientos de exanguinotransfusión.

Transfusión intrauterina

Se ha postulado que el feto es menos capaz de reaccionar ante los linfocitos contenidos en la sangre transfundida¹³ y fue comunicada la EIVH AT luego de transfusiones intrauterinas¹⁴.

Transfusión intrauterina y exanguinotransfusión

La frecuencia de realización de transfusiones intrauterinas es baja y el número de pacientes que luego de las mismas requieren exanguinotransfusión, es aún más pequeño. Se han descrito 3 casos de EIVH AT en pacientes bajo estas circunstancias.^{15,16,17,18,19}

Exanguinotransfusión

Han sido descriptos 4 casos de EIVH AT en este contexto, 3 de ellos ocurridos en neonatos pretérmino^{7,8,13,20}

Inmunodeficiencia congénita

La mayoría de los casos comunicados de EIVH AT en neonatos, fueron en pacientes con inmunodeficiencias primarias, relacionadas con la alteración funcional de los linfocitos T^{7,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36}

Transfusión de pequeños volúmenes

Se han comunicado 3 casos, uno de los cuales ha ocurrido en un paciente pretérmino³⁷, otro luego de múltiples transfusiones en un paciente sometido a membrana de circulación extracorpórea³⁸ y el último paciente luego de la transfusión de granulocitos paternos³⁹, lo que demuestra la extremadamente baja prevalencia en relación a lo frecuente de la práctica transfusional en este grupo de pacientes.

Cirugía cardiovascular

Hay dos casos comunicados en pacientes neonatos sometidos a cirugía cardiovascular y con diagnóstico de síndrome de di George¹

Se han comunicado casos de EIVH AT en pacientes adultos inmunocompetentes sometidos a cirugía cardiovascular, en situaciones de homocigocidad entre donante y receptor.^{40,41}

Asimismo se ha sugerido que el *bypass* cardiopulmonar induce un estado de inmunosupresión que favorece la susceptibilidad a las infecciones virales^{42,43,44}

2.2 Pacientes con inmunosupresión adquirida

Trasplante hematopoyético

La irradiación es una práctica ampliamente aceptada por numerosos centros de referencia⁴⁵ y hay pocos casos descriptos de EIVH AT en este contexto desde la comunicación del primer caso en el año 1961.

Se han descripto casos también en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético autólogo.⁴⁶

Enfermedades hematológicas malignas

La mayoría de los casos de EIVH AT fueron comunicados en pacientes con enfermedades hematológicas malignas⁴⁷

Han sido reportados casos de EIVH AT en pacientes con leucemias agudas bajo intenso tratamiento de quimioterapia^{48,49,50,51}

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin, con su asociado estado de inmunodeficiencia, son de alto riesgo de desarrollo de EIVH AT^{52,53,54,55,56,57,58}

Si bien los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin parecen ser menos susceptibles a adquirir EIVH AT, algunos casos también han sido comunicados.^{59,60,61,62}

En pacientes con leucemias crónicas y con tratamiento con análogos de la purina (drogas altamente inmunosupresoras), como la fludarabina se han comunicado casos de EIVH AT^{63,64,65,66}

Tumores sólidos

El tratamiento para pacientes con tumores de órganos sólidos ha cambiado, siendo en la actualidad más intensamente mieloablativo e inmunosupresor, condición que los hace susceptibles a desarrollar EIVH AT. Se han comunicado casos en pacientes con neuroblastomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón.^{67,68,69,70,71}

Trasplante de órganos sólidos

Es una rara complicación en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. Hay sólo 4 casos comunicados, en trasplante renal^{72,73}, hepático⁷⁴ y cardíaco⁷⁵. Se ha postulado que en estos pacientes la fuente de la reacción injerto *versus* huésped es causada por la proliferación de linfocitos provenientes del órgano trasplantado. La tipificación de los linfocitos permitiría la diferenciación entre los 2 tipos de enfermedad de injerto *versus* huésped.⁷⁶

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Hay sólo un caso comunicado de EIVH AT, en un paciente con diagnóstico de SIDA, desarrollado en un paciente pediátrico.⁷⁷

Se ha sugerido que la ausencia de casos comunicados de EIVH AT en este contexto está relacionada con que la mayoría de estos pacientes ya recibían componentes irradiados.⁴⁵ Pero se considera además que los linfocitos del donante podrían, al ingresar a la circulación del paciente, ser rápidamente infectados por el HIV, limitando así su capacidad para dar curso a la EIVH AT.^{78,79,80}

Es por esto que no se considera al SIDA como factor de riesgo para desarrollar EIVH AT.^{81,82}

2.3 Pacientes inmunocompetentes

La EIVH AT también puede desarrollarse en pacientes inmunocompetentes, y esto ocurre cuando el individuo no es capaz de reaccionar inmunológicamente contra la sangre transfundida. Cuando el donante y el receptor (inmunocompetente) comparten uno de sus haplotipos puede producirse la EIVH AT. El receptor no reconoce las células del donante como extrañas y por lo tanto no puede rechazarlas. Así, los linfocitos T transfundidos se injertan y son capaces de generar una reacción contra los tejidos del receptor, reaccionando contra el haplotipo que no comparten.

Hay numerosos casos comunicados de EIVH AT en pacientes inmunocompetentes, la mayoría de ellos provienen de Japón donde la homocigocidad es relativamente frecuente^{40,41,83,84,85,86,87,88}. Esto también puede suceder cuando se utiliza sangre de un familiar de cualquier grado para transfundir pacientes inmunocompetentes⁴¹.

Recomendaciones para el uso de componentes irradiados

Condición	Riesgo de desarrollo de TA-GVHD	Grado de Recomendación
Síndromes de inmunodeficiencia congénita	ALTO	1 C
Pacientes candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), autólogo o alogeneico		
Transfusiones intrauterinas		
Transfusiones con componentes provenientes de familiares directos		
Transfusiones de plaquetas HLA seleccionadas		
Enfermedad de Hodgkin		
Pacientes bajo tratamiento con drogas análogas de la purina		
Toda transfusión de granulocitos cuando provienen de donantes alogenicos que no han donado médula ósea. No deben ser irradiados los concentrados de granulocitos provenientes de un individuo que ha sido el donante de CPH del receptor de la transfusión	MODERADO	1C
Leucemia aguda		
Linfoma no Hodgkin		
Tumores sólidos con tratamiento intensivo de quimioterapia/radioterapia		
Exanguinotransfusión		
Transfusiones en pacientes neonatos pretérmino		
Pacientes sometidos a cirugía cardiovascular		
Receptores de trasplante de órganos sólidos		

3. Aspectos operativos del procedimiento de irradiación

3.1 Componentes a ser irradiados

Todo componente celular de la sangre, incluyendo concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas y concentrados de granulocitos, contienen linfocitos T viables e inmunocompetentes y podrían estar implicados en el desarrollo de EIVH AT.

En relación con el plasma hay publicaciones cuyos resultados indicarían la presencia de linfocitos en el plasma, sin embargo dado el diseño de los publicaciones no pueden ser tenidos en cuenta para hacer recomendaciones.

3.2 Método de irradiación

Al presente la irradiación gamma es el único método aceptado para prevenir EIVH AT en pacientes susceptibles.

La irradiación gamma proviene de la actividad de isótopos radioactivos, como el cesio-137 o el cobalto-60. El equipo de irradiación a utilizar debe contar con un plan de mantenimiento preventivo que asegure que la dosis emitida sea la esperada. Este debe incluir, entre otros aspectos, el ajuste del tiempo de irradiación por ciclo, en relación al progresivo decaimiento de la fuente de emisión, la medición y distribución de la dosis en distintos puntos de la unidad y el control de la radiación ambiental.

Asimismo se debe contar con un método que permita verificar, en cada ciclo de irradiación, que el componente ha recibido la dosis adecuada.

En todos los métodos deben respetarse las normas de la Comisión Nacional de Energía Atómica.

3.3 Dosis de irradiación

Se han llevado a cabo estudios para evaluar la dosis adecuada, que inhiba la actividad de los linfocitos T y que al mismo tiempo permita la viabilidad de los componentes celulares a transfundir.

Si bien hay variabilidad en relación a la dosis determinada y la conservación de la función y viabilidad de los diferentes componentes celulares, se recomienda una dosis de irradiación de 25 Gy en el centro del producto y un mínimo de 15 Gy en cualquier punto de la unidad.⁸⁹ Dosis superiores a 50Gy han demostrado tener efectos negativos sobre la función y viabilidad plaquetaria.⁹⁰

3.4 Viabilidad de los componentes irradiados

- Se ha comprobado que la sobrevivencia de los glóbulos rojos disminuye con la irradiación⁹¹ y que la misma afecta la membrana eritrocitaria provocando una pérdida de potasio intracelular y un incremento de Hb libre en plasma.^{92,93} De estos efectos de la irradiación sobre los glóbulos rojos se desprende la recomendación de no almacenar los glóbulos rojos por un período mayor a 28 días luego de su irradiación (el tiempo total de almacenamiento no debe exceder el establecido para los CGR no irradiados). Los CGR para transfusión intrauterina y para la población neonatal y pediátrica en general, deberían ser irradiados inmediatamente antes de su uso.^{89,94}
- A dosis de 25–35 Gy, las plaquetas mantienen su viabilidad y función hasta los 5 días de su almacenamiento,^{95,96} por lo tanto la irradiación se puede realizar en cualquier momento durante su almacenamiento, sin que esto afecte la vida media de las plaquetas.
- Los efectos deletéreos de la irradiación sobre los granulocitos se observan con dosis superiores a 100Gy.

Referencias bibliográficas

1. Williamson LM, Warwick RM. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease and its Prevention. *Blood Reviews* (1995) 9, 251-261
2. Triulzi D, Duquesnoy R, Nichols L, Clark K, Jukic D, Zeevi A, Meisner D. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion*. 2006 Jun;46(6):885-8.
3. Gorman TE, Julius CJ, Barth RF, Ng A, Kennedy MS, Prior TW, Allen J, Lasky LC. Transfusion-associated graft-vs-host disease. A fatal case caused by blood from an unrelated HLA homozygous donor. *Am J Clin Pathol*. 2000 May;113(5):732-7.
4. Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F, Misawa K, Sasaoka I, Hirose M, Kasuya S, Saji S, Noma A. The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients. *Transfusion*. 1991 Mar-Apr;31(3):260-4.

5. Petz LD, Calhoun L, Yam P, Cecka M, Schiller G, Faitlowicz AR, Herron R, Sayah D, Wallace RB, Belldegrún A. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion*. 1993 Sep;33(9):742-50.
6. Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia. *Vox Sang*. 2002 Oct;83(3):279-81.
7. Hathaway WE, Fulginiti VA, Pierce CW et al. Graft-versus-host reaction following a single blood transfusion. *JAMA* 1967; 201: 1015-1020.
8. Flidel O, Barak Y, Lifschitz-Mercer B, Frumkin A, Mogliner BM. Graft versus host disease in extremely low birth weight neonate. *Pediatrics* 1992; 89: 689-690.
9. Lucivero G, Dell'Osso A, Iannone A, et al. Phenotypic immaturity of T and B lymphocytes in cord blood of full-term normal neonates. Analysis of cell surface markers by using conventional techniques and monoclonal antibodies. *Biol Neonate* 1983;44:303-8.
10. Winter HS, Gard SE, Fischer TJ, et al. Deficient lymphokine production of newborn lymphocytes. *Pediatr Res* 1983;17:573-8.
11. Griffiths-Chu S, Patterson JA, Berger CL, et al. Characterization of immature T cell subpopulations in neonatal blood. *Blood* 1984;64:296-300.
12. Wilson M. Immunology of the fetus and newborn: lymphocyte phenotype and function. *Clin Immunol Allergy* 1985;5:271-86.
13. Seemayer TA, Bolande RP. Thymic involution mimicking thymic dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1980, 104: 141-144.
14. Jan-Mohamed R, Hambley H, Gamsu H et al. Transfusion associated graft versus host disease - experience in a single centre. *Br J Haemat* 1993; 84 Supp 1: 10.
15. Naiman JL, Punnett HH, Lischner HW et al. Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. *N Engl J Med* 1969;281: 697-701.
16. Parkman R, Mosier D, Umansky I et al. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1974; 290: 359-363.
17. Böhm N, Kleine W, Enzel U. Graft-versus-host disease in two newborns after repeated blood transfusions because of Rhesus incompatibility. *Beitr Path* 1977; 160: 381-400.
18. Moncharmont P, Souillet G, Rigal D, et al. [Post-transfusional graft versus host disease. Apropos of 3 cases (Engl abstract)]. *Ann Pediatr (Paris)* 1988;35:247-51.
19. Park BH, Good RA, Gate J, Burke B. Fatal graft-vs.-host reaction following transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease. *Transplant Proc* 1974;6:385-7.
20. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR et al. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982; 70: 43-47.
21. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625-8.
22. Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt diseases. *N Engl J Med* 1965;273:953-8.
23. Hathaway WE, Brangle RW, Nelson TL, Roeckel IE. Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: graft-versus-host reaction? *J Pediatr* 1966;68:713-22.
24. Jacobs JC, de Capoa A, McGilvray E, et al. Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of Swiss-type agammaglobulinaemia. *Lancet* 1968;1:499-503.
25. Frappat P, Couderc P, Marchal A, et al. Graft-vs-host reactions during primary combined immune deficiencies in children. *Ann Pediatr* 1974;21:1401-9.
26. Calvani M, Aiuti F, Marconi M, et al. [Thymus dysplasia with circulating T-lymphocytes but not responsive to mitogen. Posttransfusional fatal graft-versus host disease] (Engl abstract). *Minerva Pediatr* 1979;31:1555-64.
27. Bernatowska E, Rujner J, Michalkiewicz J, et al. [Graft vs host reaction after blood transfusion in a child with primary defect of cellular immunity.] *Pol Tyg Lek* 1987;42:1545-7.
28. Gatti RA, Platt N, Pomeroy HH, et al. Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia. *J Pediatr* 1969;75:675-84.
29. Niethammer D, Goldmann SF, Flad HD, et al. Graft-versus-host reaction after blood transfusion in a patient with cellular immunodeficiency: the role of histocompatibility testing. *Eur J Pediatr* 1979;132:43-8.
30. Moreno LA, Gottrand F, Turck D, et al. Severe combined immunodeficiency syndrome associated with autosomal recessive familial multiple gastrointestinal atresias: study of a family. *Am J Med Genet* 1990;37:143-6.
31. Walker MW, Lovell MA, Kelly TE, et al. Multiple areas of intestinal atresia associated with immunodeficiency and posttransfusion graft-versus-host disease. *J Pediatr* 1993;123:93-5.
32. Nezelof C, Soulier JP, Griscelli C, Royer P. Star shaped fibrin deposits in bone marrow. Their presence and immunologic significance in graft vs host reaction in a primary immune deficiency (Engl abstract). *Nouv Rev Fr Hematol* 1974;14:642-52.
33. Brubaker DB. Fatal graft-vs-host disease occurring after transfusion with unirradiated normal donor red cells in an immunodeficient neonate. *Plasma Ther Transfus Technol* 1984;5:117-25.
34. Brouard J, Morin M, Borel B, et al. Di George's syndrome complicated by graft versus host reaction (Engl abstract). *Arch Fr Pediatr* 1985;42:853-5.
35. McCarty JR, Raimor SS, Jarratt M. Toxic epidermal necrolysis from graft-vs-host disease. Occurrence in a patient with thymic hypoplasia. *Am J Dis Child* 1978;132:282-4.
36. Hatley RM, Reynolds M, Paller AS, Chow P. Graft-versus-host disease following ECMO. *J Pediatr Surg* 1991;26:317-9.
37. Funkhouser AW, Vogelsang G, Zehnbauser B et al. Graft versus host disease after blood transfusions in a premature infant. *Pediatrics* 1991; 87: 247-250.
38. Hatley RM, Reynolds M, Paller AS, Chow P. Graft -versus-host disease following ECMO. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 317-319.
39. Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 945-950.
40. Aoki, Y., Nakamura, H. & Sakakibara, Y. Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 1984;73, 1209-1216.
41. Thaler, M., Shamiss, A., Orgad, S., Huszar, M., Nussinovitsh, N., Meisel, S., Gazit, E., Lavee, J. & Smolinsky, A. The role of blood from

- HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *New England Journal of Medicine* 1989;321, 25–28.
42. Roth JA, Golub SH, Brazier J et al. Cell mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 350-356.
 43. Pollák R, Ames F, Rubio P. Protracted severe immune dysregulation induced by cardiopulmonary bypass: a predisposing etiologic factor in blood transfusion-related AIDS? *J Clin Lab Immun* 1987; 22: 1-5.
 44. McMontigal K, Horwitz CA, Henle W. Post-perfusion syndrome due to Epstein-Barr virus. Report of two cases and review of the literature. *Transfusion* 1983; 23: 331-335.
 45. Anderson KC, Goodnough LW, Sayers M et al. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1991; 77: 2096-2102.
 46. Postmus PE, Mulder NH, Eleme JD. Graft versus host disease after transfusions of non-irradiated blood cells in patients having received autologous bone marrow. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 889-894.
 47. Kessinger, A., Armitage, J.O., Klassen, L.W., Landmark, J.D., Hayes, J.M., Larsen, A.E. & Putilo, D.T. Graft versus host disease following transfusion of normal blood products to patients with malignancies. *Journal of Surgery Oncology*, 1987; 36, 206–209.
 48. Arico M, Noto G, Pravata G, Bongiorno MR, Mirto S, Malizia G. Transfusion-associated graft-versus-host disease—report of two further cases with an immunohistochemical analysis. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jan;19(1):36-42.
 49. Nikoskelainen, J., Soderstrom, K.O., Rajamaki, A., Meurman, L., Korvenranta, H., Kalliomaki, J.L. & Toivanen, A. Graftversus- host reaction in 3 adult leukaemia patients after transfusion of blood cell products. *Scandinavian Journal of Haematology* 1983; 31, 403–409.
 50. Lowenthal, R.M., Grossman, L., Goldman, J.M., Storrington, R.A., Buskard, N.A., Park, D.S., Murphy, B.C., Spiers, A.S.D. & Galton, D.A.G. Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukaemia and aplastic anemia. *Lancet* 1975;353–358.
 51. Lowenthal, R.M., Menon, C. & Challis, D.R. Graft-versus-host disease in consecutive patients with acute myeloid leukaemia treated with blood cells from normal donors. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1981;11, 179–183.
 52. Baglin TP, Joysey VC, Horsford J, Johnson RT, Broadbent V, Marcus RE.. Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. *Transfus Med*. 1992 Sep;2(3):195-9
 53. Dinsmore, R.E., Straus, D.J., Pollack, M.S., Woodruff, J.M., Garrett, T.J., Young, C.W., Clarkson, B.D. & Dupont, B. Fatal graft-versus-host disease following blood transfusion in Hodgkin's disease documented by HLA typing. *Blood* 1980; 55, 831–834.
 54. von Fliedner, V.E., Higby, D.J. & Kim, U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *American Journal of Medicine* 1982; 72, 951–961.
 55. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A, Vinci M, Pinotti G, Lambelet P, Loni C, Verdiani S, De Stefano F, Valbonesi M, Corsetti MT. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Dec 1;18(23):3918-24.
 56. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, Craddock C, Pettengell R, Dogan A, Thomson KJ, Morris EC, Hale G, Waldmann H, Goldstone AH, Linch DC, Mackinnon S. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1934-41.
 57. Decoste, S.D., Boudreaux, C. & Dover, J.S. (1990) Transfusion associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Archives of Dermatology* (1990), 126, 1324–1329.
 58. Burns, L.J., Westberg, M.W., Burns, C.P., Klassen, L.W., Goeken, N.E., Ray, T.L. & Macfarlane, D.E. Acute graft-versus-host disease resulting from normal donor blood transfusions. *Acta Haematologica*, 1984 ;71, 270–276.
 59. Spitzer, T.R., Cahill, R., Cottler, F.M., Treat, J., Sacher, R. & Deeg, H.J. Transfusion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma. A case report and review of the literature. *Cancer* 1990; 66, 2346–2349.
 60. Saab, G.A., Kurban, A.K. & Mutasim, D.F. Graft-versus-host disease in lymphoblastic lymphoma following blood transfusions. *Middle East Journal of Anesthesiology* 1983; 7, 221–225.
 61. Mutasim, D.F., Badr, K., Saab, G. & Kurban, A.K. Graftversus- host disease in a patient with acute lymphoblastic lymphoma. *Cutis* 1984;33, 206–210.
 62. Gelly, K.J., Kerr, R., Rawlinson, S., Norris, A. & Bowen, D.T. Transfusion-associated graft vs. host disease in a patient with high-grade B-cell lymphoma. Should cellular products for patients with non-Hodgkin's lymphoma be irradiated? *British Journal of Haematology* 2000; 110, 228–229.
 63. Briones J, Pereira A, Alcorta I. Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in fludarabine-treated patients: is it time to irradiate blood component? *Br J Haematol*. 1996 Jun;93(3):739-41
 64. Briz M, Cabrera R, Sanjuan I, Fores R, Diez JL, Herrero M, Regidor C, Algora M, Fernandez MN. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by polymerase chain reaction in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995 Oct;91(2):409-11.
 65. Williamson LM, Wimperis JZ, Wood ME, Woodcock B. Fludarabine treatment and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Lancet*. 1996 Aug 17;348(9025):472-3.
 66. Maung, Z.T., Wood, A.C., Jackson, G.H., Turner, G.E., Appleton, A.L. & Hamilton, P.J. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 1994; 88, 649–652.
 67. Spector, D. Transfusion-associated graft-versus-host disease: an overview and two case reports. *Oncological Nursing Forum* 1995; 22, 97–101.
 68. Saito, M., Takamatsu, H., Nakao, S., Shiobara, S., Matsuda, T., Tajika, E., Nakamura, T., Kaji, T. & Yoshida, T. Transfusion-associated graft-versus host disease after surgery for bladder cancer. *Blood* 1993; 82, 326–327.
 69. Woods, W.G. & Lubin, B.H. Fatal graft versus host disease following a blood transfusion in a child with neuroblastoma. *Pediatrics* 1981; 67, 217–221.
 70. Kennedy, J.S. & Ricketts, R.R. Fatal graft v host disease in a child with neuroblastoma following a blood transfusion. *Journal of Pediatrics Surgery* 1986; 21, 1108–1109
 71. Labotka, R.J. & Radvany, R. Graft-versus-host disease in rhabdomyosarcoma following transfusion with nonirradiated blood prod-

- ucts. *Medical Pediatrics and Oncology* 1985; 13, 101–104.
72. Andersen CB, Ladefoged SD, Taaning E. Transfusion-associated graft-versus-graft and potential graft-versus-host disease in a renal allotransplanted patient. *Hum Pathol* 1992;23:831-4
 73. Adeva Andany MA, Martinez W, Arnal F, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:196-8.
 74. Wisecarver JL, Cattral MS, Langnas AN, et al. Transfusion-induced graft-versus-host disease after liver transplantation. Documentation using polymerase chain reaction with HLA-DR sequence-specific primers. *Transplantation* 1994;58:269-71
 75. Sola MA, España A, Redondo P, et al. Transfusion-associated acute graft versus-host disease in a heart transplant recipient. *Br J Dermatol* 1995;132:626-30.
 76. Triulzi D, Nalesnik M Microchimerism, GVHD, and tolerance in solid organ transplantation. *Transfusion* 2001;41:419-426.
 77. Klein, C., Fraitag, S., Foulon, E., Raffoux, C., Bodemer, C. & Blanche, S. Moderate and transient transfusion-associated cutaneous graft-versus-host disease in a child infected by human immunodeficiency virus. *American Journal of Medicine* 1996;101, 445– 446.
 78. Voselgang GB, Hess AD. Graft -versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood* 1994; 84: 2061-2067
 79. Sazama K, Holland PV. Transfusion-Induced graft-versus-host disease. In: Garratty G, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York Marcel Dekker, 1993
 80. Linden JV, Pisciotto PT. Transfusion-associated graft-versus-host disease and blood irradiation. *Transf Med Rev* 1992; VI: 116-123.
 81. Mayer, K. Transfusion of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of Pathological Laboratory Medicine* 1990; 114, 295–297.
 82. Popovsky, M.A., Benson, K., Glassman, A.B., Hume, H., Oberman, H.A., Pisciotto, P.T. & Anderson, K.C. Transfusion practices in human immunodeficiency virus-infected patients. *Transfusión* 1995; 35, 612–616.
 83. Petz, L.D., Calhoun, L., Yam, P., Cecka, M., Schiller, G., Fajtlowicz, A.R., Herron, R., Sayah, D., Wallace, R.B. & Beldegrun, A. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33, 742–750
 84. Ohto, H. & Anderson, K.C. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. *Transfusion* 1996; 36, 117–123.
 85. Ohto, H. & Anderson, K.C. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfusion Medicine Review* 1996; 10, 31–43.
 86. Haga, Y., Soma, Y., Kawada, K., Misumi, T., Inoue, T. & Ikeda, Y. Two cases of postoperative erythroderma. *Keio Journal of Medicine* 1989;38, 177–183.
 87. Ito, K., Fujita, M., Norioka, M., Yoshida, H., Aii, S., Tanaka, J., Tobe, T., Kakuyama, M., Maruya, E. & Saji, H. Postoperative erythroderma with change of HLA phenotypes from heterozygotes to homozygotes: a report of two cases. *European Journal of Haematology* 1991;46, 217–222.
 88. Otsuka, S., Kimura, A., Date, Y., Koyanagi, T., Kunstmann, E., Hirose, M., Yamada, Y. & Noma, A. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1994;34, 936–937.
 89. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 23th edn. American Association of Blood Banks, Bethesda, MD.
 90. Holland, P.V. Prevention of transfusion-associated graft-vs-host disease. *Archives of Pathological Laboratory Medicine* 1989;113, 285–291.
 91. Davey, R.J., McCoy, N.C., Yu, M., Sullivan, J.A., Spiegel, D.M. & Leitman, S.F. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusión* 1992;32, 525–528.
 92. Moroff, G., Holme, S., AuBuchon, J.P., Heaton, W.A., Sweeney, J.D. & Friedman, L.I. Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusión* 1999; 39, 128–134.
 93. Ramirez, A.M., Woodfield, D.G., Scott, R. & McLachlan, J. High potassium levels in stored irradiated blood. *Transfusion* 1987; 27, 444–445.
 94. Strauss, R.G. (2000) Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion*, 40, 1528–1540.
 95. Duguid, J.K.M., Carr, R. & Jenkins, J.A. Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets. *Vox Sanguinis* 1991;60, 151–154.
 96. Read, E.J., Kodis, C., Caarter, C.S. & Leitman, S.F. Viability of platelets following storage in the irradiated state. A pair-controlled study. *Transfusión* 1988;23, 446–450



7

Recomendaciones para la leucorreducción de componentes celulares

1. Definición

La leucorreducción es la disminución de los leucocitos, en los componentes celulares de la sangre, a valores menores a 5×10^6 por unidad de GR o por una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto^{1,2}.

2. Objetivos de la leucorreducción

1. Disminuir la concentración de las células presentadoras de antígenos (dendríticas, monocitos) y linfocitos con el objeto de minimizar las reacciones transfusionales secundarias a la interacción antígeno-anticuerpo
2. Disminuir la incidencia de CMV y otros patógenos intraleucocitarios.

3. Tipos de leucorreducción

1. Selectiva (LRS): se leucorreduce el componente seleccionado en indicaciones específicas según la patología del paciente.
2. Universal (LRU): se realiza previo al almacenamiento de los componentes

Un análisis de 6 estudios observacionales pre y post instauración de la LRU, sobre 19.113 pacientes evaluados de cirugía electiva abdominal, ortopédica, cardíaca y UTI neonatal demostró que no se observó disminución de la mortalidad luego de la implementación de la LRU y que, luego del ajuste para factores de confusión, el riesgo disminuido de infección post-operatoria no fue estadísticamente significativo³.

Por otra parte, otra investigación que incluye 10 estudios observacionales pre y post implementación de la LRU⁴, en una población de 3073 pacientes de cirugía colorrectal y cardíaca demostraron que los pacientes que fueron transfundidos con GR leucorreducidos pueden beneficiarse de una disminución de infecciones post-operatorias pero no hubo diferencias en el 2º punto final que se refería a la mortalidad.

4. Método

4.1 Tipos de filtro

Varias técnicas han sido utilizadas para remover leucocitos de la sangre⁵ incluyendo:

- Centrifugación diferencial extrayendo el "*Buffy-Coat*" o "Capa de Glóbulos Blancos"
- Congelado y descongelado
- Filtración: ha sido y permanece siendo el método más comúnmente utilizado.

El filtro que se utiliza actualmente para la leucorreducción es el de 3ª generación, el cual reduce 3 órdenes de magnitud ó 3 logs o $<5 \times 10^6$ por unidad de GR o por una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto.⁶

4.2 Momento de realización de la leucorreducción

Realizar la leucorreducción dentro de un corto tiempo luego de la extracción tiene la ventaja de que los leucocitos son eliminados antes de que liberen citoquinas, fragmentos de membranas celulares y probablemente virus intra-celulares que no se pueden remover por el filtrado llevado a cabo justo antes de la transfusión.

Se ha observado una relación entre la edad del concentrado plaquetario y el nivel de citoquinas, como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral y la cantidad de fragmentos de leucocitos. Las citoquinas han sido implicadas en la patogénesis de las reacciones febriles no hemolíticas (RFNH), particularmente luego de las transfusiones de plaquetas, y existe evidencia experimental de que los fragmentos de leucocitos juegan un rol en la aloinmunización primaria HLA⁷.

Estudios experimentales^{8,9,10,11} demuestran que las plaquetas incluidas en una mezcla previo a su almacenamiento mantienen sus características morfológicas bioquímicas y funcionales. Asimismo un ensayo clínico¹² concluye que la efectividad de la transfusión de CP almacenados en mezclas y almacenados individualmente, no difiere en términos de la medición del Incremento Corregido de Plaquetas.

La limitación de esta práctica está relacionada con el riesgo potencial de contaminación bacteriana durante el proceso de la realización de las mezclas, y de la posibilidad de incrementar el crecimiento bacteriano durante el almacenamiento debido a mayor volumen de plasma¹³.

En Europa, es una práctica de rutina realizar mezclas de plaquetas previo a su almacenamiento obtenidas por *buffy coat* (que utiliza conector estéril de tubuladuras), manteniendo la viabilidad el componente por 5 días^{14,15,16,17,18}.

Una situación diferente es la que se presenta al procesar CP a partir de plasma rico en plaquetas. En este contexto, una vez realizada la mezcla, la viabilidad de la misma se extiende a 4 horas. La extensión del período de almacenamiento requerirá la implementación de un método validado que permita la detección de contaminación bacteriana.^{19,20}

Por lo expresado se recomienda, mantener un stock de CP leucorreducidos dentro de las primeras 24 horas luego de la extracción, para los pacientes que, por su patología, requieren un soporte transfusional con componentes leucorreducidos sostenido en el tiempo.

4.3 Vida media del componente después de la filtración

La vida media y el almacenamiento de una unidad filtrada son idénticos a los de una unidad no filtrada si el procedimiento se efectúa en circuito cerrado o mediante filtro colocado con un dispositivo de conexión estéril²¹.

5. Indicaciones clínicas de los hemocomponentes leucorreducidos

5.1 Prevención de recurrencia de la reacción febril no hemolítica (RFNH)

La tasa de RFNH depende del tipo de componente. La incidencia publicada tiene un rango de 0.12%²² a 0,5%²³ para los CGR no leucorreducidos y entre 1.7%²⁴ a 31%²⁵ para CP no leucorreducidos. La patogénesis de las RFNH post-transfusión de GR y de CP es diferente.

5.1.1 Asociada a transfusión de GR

La RFNH secundaria a la transfusión de GR es causada, en la mayoría de los casos, por aloinmunización HLA.

5.1.2 Asociada a transfusión de CP

Se ha demostrado que la causa de RFNH luego de transfusión de CP se debe a citoquinas pirogénicas liberadas de los leucocitos durante los 5 días de almacenamiento plaquetario^{26,27,28}. La observación de que la mayoría de las RFNH luego de transfusiones de CP es mediada por el plasma confirma el rol etiológico en relación a estas citoquinas o a otros mediadores^{29,30,31}.

Hay un único ensayo aleatorizado controlado que muestra que la leucorreducción de los CP previo al almacenamiento es más efectivo en la prevención de RFNH que con la leucorreducción realizada previa a la administración de la transfusión en una población de pacientes con enfermedades hematológicas y oncológicas.³²

Posteriormente se llevaron a cabo 3 cohortes retrospectivas cuyo objetivo era evaluar el impacto de la leucorreducción pre y post almacenamiento en relación a la frecuencia de aparición de RFNH.^{33,34, 35}

Si bien hay mucha variabilidad, los 3 estudios son consistentes entre sí en relación a los resultados y demuestran una disminución en la frecuencia de RFNH luego de la implementación de la leucorreducción universal.

5.2 Prevención de la refractariedad plaquetaria

La refractariedad plaquetaria es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas post-transfusional. La leucorreducción con filtro remueve plaquetas activadas. Las remanentes sobreviven pero el precio es la disminución en el número de plaquetas transfundidas, en un 20% aproximadamente³⁶. El mecanismo preciso de aloinmunización HLA no es muy conocido. Se postula que la aloinmunización HLA es iniciada por células intactas que expresan tanto antígenos de HLA clase I y II. Estas células son los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. Las plaquetas expresan sólo antígenos HLA de clase I (A-B-C) siendo ésta la fundamentación para utilizar componentes leucorreducidos para prevenir la aloinmunización HLA y la consiguiente refractariedad plaquetaria³⁷.

La aloinmunización por antígenos plaquetarios específicos (HPA) es mucho menos frecuente. Los alo-anticuerpos plaquetarios más frecuentemente involucrados son los anti-HPA 5b, 1b, 5a, 2b y 1a.³⁸

El trabajo más importante, en cantidad de muestras analizadas, demostró que la prevalencia de aloinmunización en pacientes politransfundidos³⁹ es de 3.9% para anti-HLA (con técnica de linfocitotoxicidad (LCT) y 0.15% para los hemocomponentes utilizados que provenían de leucorreducción selectiva derivados de "Buffy-Coat" o "capa de glóbulos blancos".

Otro trabajo⁴⁰ sobre 330 muestras de 55 pacientes refractarios seleccionados demostró que un 24.5% presentaba alo-anti-HLA (con técnica de MAIPA y 8.2% con técnica de LCT) y 1.81 % alo-anti-HPA.

En el año 2004⁴¹ se publicó un estudio que comparó la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en la era pre y post LRU en Canadá, y mostró que el 19% de los pacientes se aloinmunizaron en la era pre-leucorreducción y un 7% post-leucorreducción universal ($p < 0.001$). Con respecto a la refractariedad plaquetaria un 14% fueron refractarios pre-leucorreducción y un 4% post-leucorreducción ($p < 0.001$). La conclusión de este trabajo fue que la leucorreducción reduce la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos.

La evidencia de mejor calidad metodológica que sostiene los beneficios de la leucorreducción en la prevención de la aloinmunización HLA plaquetaria proviene del estudio TRAP. Este compara puntos finales en pacientes que recibieron CP no leucorreducidos vs. CP leucorreducidos y demuestra que los pacientes tratados con CP leucorreducidos tienen una menor incidencia de presencia de anticuerpos linfocitotóxicos (18 *versus* 45% $p < 0.001$) como de refractariedad plaquetaria (7 *versus* 16 %, $p = 0.03$).

5.3 Disminución de la incidencia de citomegalovirus (CMV)

De los virus conocidos que se transmiten casi exclusivamente por los leucocitos (HTLV-I/II, EBV⁴², y CMV), solamente el CMV tiene significación clínica importante en determinados grupos de pacientes que requieren transfusiones. Se incluyen en este grupo a pacientes oncológicos inmunocomprometidos, a los individuos sometidos a trasplante hematopoyético o de órganos sólidos, y a los recién nacidos de bajo peso CMV-seronegativos al nacimiento.

Las dos estrategias principales para la prevención de la transmisión de CMV por la transfusión son:

1. La selección de unidades provenientes de donantes seronegativos para CMV.
2. La leucorreducción de los componentes celulares.

La leucorreducción de los componentes de la sangre realizada dentro de las 24 horas de extraída la unidad reduce el número de linfocitos transfundidos y disminuye la probabilidad de reactivar la infección por CMV. Hay evidencia que la leucorreducción previa a la administración de la transfusión podría ser menos efectiva.⁴³ Una revisión de 9 estudios realizados en pacientes con enfermedades hematológicas⁴⁴, concluye que ambas estrategias son igualmente efectivas para la prevención de la transmisión de CMV.

Hay solamente un ensayo aleatorizado controlado⁴⁵, que comparó el uso de componentes cuya leucorreducción se efectuó en el momento de la administración de la transfusión ("bedside leucoreduction") con el uso componentes que resultaron ser CMV- negativos mediante pruebas de laboratorio. Este se realizó en 502

pacientes previamente CMV negativos sometidos a TMO. Se demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infección por CMV entre los dos grupos. Es importante observar que la leucoreducción se realizó previa a la transfusión, no antes de su almacenamiento y, que el método usado para la detección de donantes seropositivos fue el análisis de la aglutinación del látex, que es menos sensible que el de ELISA. De otro estudio retrospectivo y con controles históricos, se desprenden conclusiones similares (a favor de la leucorreducción como estrategia efectiva para la prevención de la transmisión del CMV).⁴⁶

Dos estudios retrospectivos recientes han arribado a conclusiones diferentes. Uno demuestra que no hay diferencia en la transmisión de CMV utilizando componentes leucorreducidos en 215 pacientes sometidos a trasplante hematopoyético, en comparación con controles históricos a los que se les administraron componentes CMV negativos⁴⁷.

En contraste con estos resultados, otro estudio retrospectivo⁴⁸, con mayor número de pacientes, concluye que sería prematuro abandonar la prueba serológica CMV inclusive contando con la leucorreducción universal, dado que el uso de unidades de CGR CMV positivas, aunque leucorreducidas, se asoció al desarrollo de la infección por CMV.

Los resultados de los estudios mencionados deben tomarse con precaución debido a los sesgos provenientes de la naturaleza del diseño de los mismos (no tienen controles o los mismos son históricos).

Otros factores confundidores que atentan contra la validez de los resultados son la eficacia variable del proceso de leucorreducción, según el momento en el que fuera realizado), la sensibilidad de las pruebas serológicas para CMV y la epidemiología de la infección en una región determinada⁴³.

Es por eso que hasta el momento, no es posible definir si un método es superior a otro en relación a la prevención de la transmisión de CMV.

Coincidimos con la opinión de quienes acreditan vasta experiencia en la administración de componentes leucorreducidos previo al almacenamiento como única medida para la prevención de la transmisión de CMV en pacientes inmunocomprometidos, con óptimos resultados⁴⁹

5.4 Reducción del rechazo de injerto en trasplante hematopoyético en pacientes con anemia aplásica severa y hemoglobinopatías

Se ha visto que las transfusiones previas producen un incremento en el riesgo de rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa⁵⁰. Esto había llevado a la práctica de evitar las transfusiones pre-trasplante de CPH alogénico, particularmente del donante de médula ósea y cosanguíneos. Estudios en animales mostraron que la leucorreducción de transfusiones previas a trasplante de CPH disminuían significativamente la incidencia de rechazo de injerto⁵¹.

Si bien estos estudios no han sido confirmados en los expertos recomiendan la administración de componentes leucorreducidos en esta población de pacientes³⁷

No ocurre lo mismo en pacientes con neoplasias hematológicas que van a recibir trasplante de CPH. No existe evidencia de que la prevención de sensibilización para antígenos del trasplante sea importante en pacientes con leucemias agudas⁵²

Los pacientes con beta-talasemia mayor y anemia drepanocítica que requieren soporte transfusional a largo plazo deben recibir componentes leucorreducidos para prevenir la RFNH, como se mencionó anteriormente. Además ha sido documentado que se produjeron 4/22 rechazos de injerto en trasplante de CPH en pacientes con drepanocitosis, que podría ser debido a aloinmunización HLA (potencialmente prevenido con la leucorreducción de componentes celulares pre-trasplante⁵³

5.5 Trasplante de órganos sólidos

El objetivo de leucorreducir componentes celulares en las transfusiones a potenciales receptores de trasplante de órganos sólidos es disminuir la incidencia de aloinmunización HLA.

Recomendaciones para la administración de componentes leucorreducidos

Método de realización de la leucorreducción

Uso de la leucorreducción selectiva

Grado de recomendación 1 B

Uso de la leucorreducción universal

Grado de recomendación 2 C

Prevención de la reacción febril no hemolítica (RFNH)

- Cuando el paciente ha presentado dos o más RFNH consecutivas
- En aquellos pacientes que necesiten soporte transfusional a largo plazo, aunque no hayan experimentado RFNH (ej. pacientes con beta-talasemia mayor, anemia aplásica crónica, mielodisplasia, drepanocitosis, anemia de la IRC y hemoglobinuria paroxística nocturna)

Grado de recomendación 1 A

Prevención de la refractariedad plaquetaria

- Para prevenir la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes que, debido a su enfermedad de base (por ej enfermedades oncohematológicas) requerirán del soporte transfusional sostenido con CP.

Grado de recomendación 1 A

Disminución de la incidencia de infección por CMV

- Para prevenir la transmisión de CMV en pacientes trasplantados con CPH y pacientes inmunocomprometidos.

Grado de recomendación 1 A

- Para prevenir la transmisión de infección por CMV en pacientes embarazadas.

Grado de recomendación 1 C

- Para prevenir la transmisión de CMV en la transfusión intrauterina y en neonatos hasta el año (especialmente en menores de 3 meses)

Grado de recomendación 1 C

Reducción del rechazo de injerto en trasplante hematopoyético (CPH) por anemia aplásica severa y hemoglobinopatías

- Para disminuir la probabilidad del rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa con probabilidad de recibir trasplante alogénico de CPH

Grado de recomendación 2 C

- Para prevenir la alosensibilización HLA y las RFNHs en pacientes con anemia drepanocítica y beta-talasemia mayor, candidatos a trasplante hematopoyético.

Grado de recomendación 1 C

Prevención de aloinmunización HLA en trasplante de órganos sólidos

- Para prevenir aloinmunización HLA en pacientes candidatos a trasplantes de órganos sólidos

Grado de recomendación 2 C

Referencias bibliográficas

1. Normas Técnicas y Administrativas de la Especialidad Hemoterapia. Resolución 58/2005. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la República Argentina.
2. Standards of Blood Banks and Transfusion Medicine Services, 24th Edition, 2006. American Association of Blood Banks Press.
3. Vamvakas EC. White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational "before-and-after" studies. *Vox Sang* 2004; 86: 111
4. Fergusson D y col. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anesth* 2004; 51: 417-425
5. Ratko, TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund T, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; 41: 1310-1319
6. Dzik, S. Leukodepletion blood filters: filter design and mechanisms of leukocyte removal. *Transfusion Medicine Reviews* 1993; 7: 65-77
7. Blajchman MA, Singal DP. The role of red blood cells antigens, histocompatibility antigens, and blood transfusions on renal allograft survival. *Transfusion Medicine Reviews* 1989; 3: 171-179.
8. Snyder EL, Stack G, Napychank P, et al. Storage of pooled platelet concentrates: in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 1989;29:390-5.
9. Moroff G, Holme S, Dabay MH, et al. Storage of pools of six and eight platelet concentrates. *Transfusion* 1993;33:374-8.
10. Heddle NM, Barty R, Sigouin C, et al. Prestorage leukoreduced whole blood-derived platelets stored as a pool or up to seven days. *Transfusion* 2005;45
11. Sweeney JD, Kouttab NM, Holme S, et al. Prestorage pooled whole-blood-derived leukoreduced platelets stored for seven days, preserve acceptable quality and do not show evidence of a mixed lymphocyte reaction. *Transfusion* 2004;44:1212-9.
12. Heddle NM, Cook RJ, Blajchman MA, Barty RY, Sigouin CS, Boye DM, Nelson EJ, and Kelton JG. Assessing the effectiveness of whole blood-derived platelets stored as a pool: a randomized block noninferiority trial. *Transfusión* 2005;45:896-903.
13. Wagner SJ, Moroff G, Katz AJ, et al. Comparison of bacteria growth in single and pooled platelet concentrates after deliberate inoculation and storage. *Transfusion* 1995;35: 298-302.
14. Boomgaard et al. In vitro evaluation of platelet concentrates, prepared from pooled buffy coats, stored for 8 days after filtration. *Transfusion* 34;311-316, 1994
15. Wildt-Eggen et al. Evaluation of storage conditions of platelet concentrates prepared from pooled buffy coats. *Vox Sang.* 70;11-15, 1996
16. Van der Meer et al. WBC-reduced platelet concentrates from pooled buffy coats in additive solution; an evaluation of in vitro and in vivo measures. *Transfusion* 41;917-922,2001
17. Van der Meer et al. Leucoreduced platelet concentrates in additive solution: an evaluation of filters and additives solutions. *Vox Sang.* 81;102-107
18. Krailadsiri et al. Platelet storage lesion of WBC-reduced, pooled, buffy coat-derived platelet concentrates prepared in three in-process filter/storage bag combinations. *Transfusion* 41;243-250, 2001
19. Guidance for industry: use of sterile connecting devices in blood bank practices. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration; 2000.
20. Standards for blood banks & transfusion services. 23rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2004.
21. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force (Chairman A. Napier). Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71.
22. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfechtel M, Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion* 2001;41:997-1000.
23. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next? *Vox Sang* 1982;42:318-21
24. Goodnough LT, Riddell J, Lazarus H, et al. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sang* 1993;65:103-7.
25. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993;33:794-7.
26. Muylle L, Joos M, Wouters E, de Bock R, Peetermans ME. Increased tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 1 and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF-alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 1993; 333-195-199
27. Goodnough LT, Riddell J, Lazrus H, Chafel TL, Prince G, Hendrix D, Yomtovian R. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sanguinis* 1993; 65: 103-107
28. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999;39:231-8.
29. Heddle NM, Klama L, Singer J, Richards C, Fedak P, Walker I, Kelton JG. The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994; 331: 625-628
30. Sirchia G, Rebullia P. Leucocyte-depletion of red cells. En: *Leucocyte depleted blood products*. Eds. Lane TA, Myllyla G. 6-17, Karger, Basel
31. Practice Parameter for the Use of Red Blood Cell Transfusions. Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 130-138
32. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42:556-66.
33. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, et al. The effect of prestorage leukoreduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to PC and RBC. *Transfusion* 2004;44:10-5.
34. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch G, et al. Reduction of febrile but not allergic reactions to red cells and platelets following conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004;44:16-24
35. King KE, Tanz W, Shirey S, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to

- red cells. *Transfusion* 2004;44:25-9.
36. Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999; 39: 586-592.
 37. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71
 38. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770
 39. Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion* 2001; 41: 762-765.
 40. Kurtz M, Knöbl, P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41: 771-774
 41. Seftel MD, Grove GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Tsang P, Hogge DE. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103: 333-9
 42. Qu, L, Xu, S, Rowe, D, Triulzi, D. Efficacy of Epstein-Barr virus removal by leukoreduction of red blood cells. *Transfusion* 2005; 45:591
 43. Preiksaitis J K. The Cytomegalovirus-“Safe” Blood Components: Is Leukoreduction Equivalent to Antibody Screening? *Transfusion Medicine Reviews* 2000; 14: 112-136
 44. D H Pamphilon, J R Ridler, J A J Barbara and L M Williamson. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfusion Medicine*, 1999, 9:115-123
 45. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M et al. A comparison of filtered leucocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood components for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-3603
 46. Ronghe, MD, Foot, AB, Cornish, JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 118:1124.
 47. Milind D Ronghe, Annabel B M Foot, Jaqueline M Cornish, Colin G Steward, David Carrington, Nicholas Goulden, David I Marks, Anthony Oakhill and Derwood H Pamphilon. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 2002, 118: 1124-1127
 48. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood components. *Blood* 2003; 101: 4195-4200
 49. For preventing post-transfusion CMV, does recent data merit a reassessment of the equivalence of leukoreduction to use of seronegative donors? *CBBS e-Network Forum* [Posted: May 29, 2003, ADDENDA: June 1 & 2, 2003] <http://www.cbbsweb.org/>
 50. Anasetti C, Doney KC, Storb R, Meyers JD, Farewell VT, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Martin PJ, Singer JW, Sanders JE, Stewart PS, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for severe aplastic anaemia: long-term outcome in fifty “untransfused” patients. *Ann Intern Med* 1986; 104: 461-466
 51. Storb R, Weiden PL, Deeg HJ, Graham TC, Atkinson K, Slichter SJ, Thomas ED. Rejection of marrow from DLA-identical canine littermates given transfusions before grafting: antigens involved are expressed on leukocytes and skin epithelial cells but not on platelets and red blood cells. *Blood* 1979; 54: 477-484
 52. Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transf Medic Rev* 1988; 2: 1-17
 53. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott PL, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews D, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335: 369-376



8

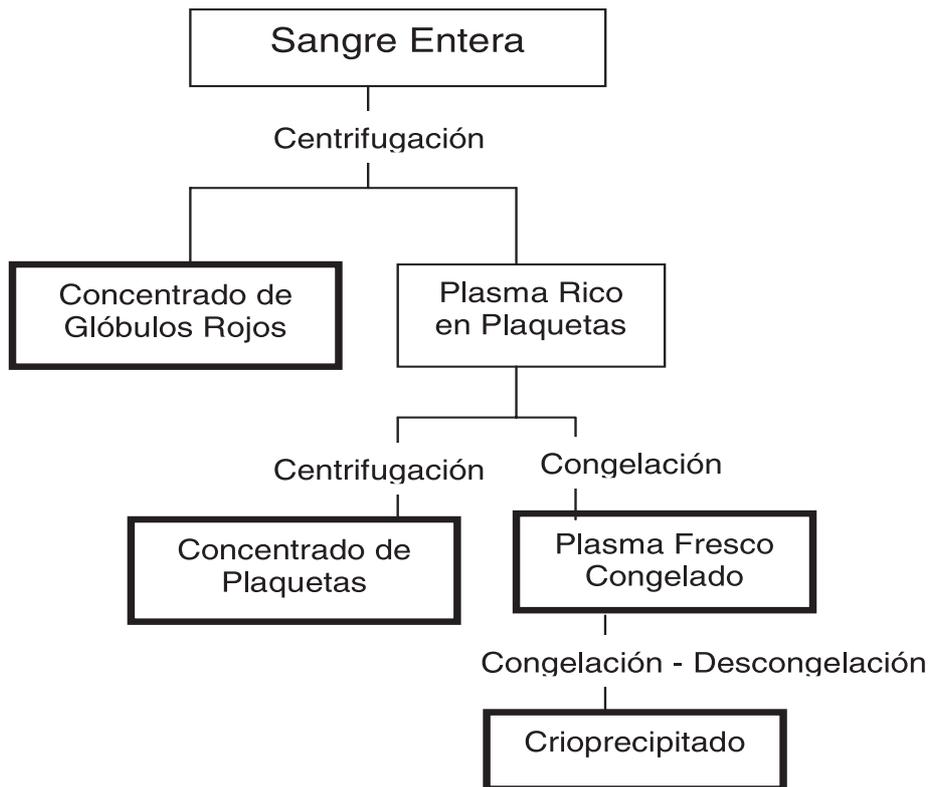
Anexos

1. La sangre y sus componentes

Descripción general

La separación de la sangre en sus componentes celulares y plasmáticos permite administrar al paciente sólo aquel componente que necesita. Las ventajas de este tipo de transfusión son:

- Cada componente en particular es utilizado para el tratamiento de circunstancias patológicas específicas.
- Más de un paciente puede ser beneficiado por un solo donante.
- Cada componente es almacenado en condiciones óptimas según sus características específicas



A continuación están las tablas que describen las características de cada uno de los componentes de la sangre de mayor utilidad:

Tabla 1. Sangre Entera (SE)											
Descripción	Consiste en la sangre extraída en una solución preservante/ anticoagulante sin procesamiento posterior. En general se utiliza como fuente de producción de componentes. No hay un stock disponible, su uso tiene indicaciones muy específicas.										
Volumen	1 unidad = 450 mL ± 45mL										
Composición por unidad	Glóbulos Rojos (Hto 37 a 44%, Hb 12,5 g/dL) Proteínas plasmáticas (dependiendo de la edad de la unidad) Leucocitos 10 ⁹ Plaquetas no funcionales										
Conservación	A 4°C ± 2°C por un período de 42 días posteriores a su extracción. Unidades que permanecen por más de 30 minutos a temperatura no controlada fuera del Servicio de Hemoterapia deben ser devueltas al Servicio										
Función	Proporciona capacidad de transporte de oxígeno, expansión de la volemia y aporta factores de la coagulación estables.										
Compatibilidad según agrupamiento ABO	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>Única Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>AB</td> <td>AB</td> </tr> </tbody> </table>	Paciente	Única Opción	0	0	A	A	B	B	AB	AB
Paciente	Única Opción										
0	0										
A	A										
B	B										
AB	AB										
Compatibilidad según Rh	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rh positivo</td> <td>Rh positivo</td> <td>Rh negativo</td> </tr> <tr> <td>Rh negativo</td> <td>Rh negativo</td> <td>NINGUNA</td> </tr> </tbody> </table>	Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo	Rh negativo	Rh negativo	NINGUNA	
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción									
Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo									
Rh negativo	Rh negativo	NINGUNA									
Dosis	14mL / Kg de peso del paciente										

Tabla 2. Concentrado de Glóbulos Rojos (CGR)																										
Descripción	Consiste en eritrocitos concentrados obtenidos a partir de la centrifugación de sangre entera o extraídos por aféresis.																									
Volumen	1 unidad = 350 mL																									
Composición por unidad	Hto = 55-60% Hb = 60g/dL (depende de la Hb del donante) Plaquetas no funcionales Plasma con anticoagulante (CPD)=30ml (no contiene factores lábiles de la coagulación en niveles significativos). Solución aditiva (Manitol)=100ml																									
Conservación	A 4°C ± 2°C por un período de 42 días posteriores a su extracción. Unidades que permanecen por más de 30 minutos a temperatura no controlada fuera del Servicio de Hemoterapia deben ser devueltas al Servicio																									
Función	La finalidad fundamental de los glóbulos rojos es la de restaurar o mantener la capacidad de transporte de oxígeno para cumplir con las demandas tisulares.																									
Modificaciones a los CGR	Leucorreducidos Irradiados Lavados																									
Compatibilidad según agrupamiento ABO	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> <th>3^{ra} Opción</th> <th>4^{ta} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>A</td> <td>0</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>B</td> <td>0</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>AB</td> <td>AB</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción	0	0	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA	A	A	0	NINGUNA	NINGUNA	B	B	0	NINGUNA	NINGUNA	AB	AB	A	B	0
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción																						
0	0	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA																						
A	A	0	NINGUNA	NINGUNA																						
B	B	0	NINGUNA	NINGUNA																						
AB	AB	A	B	0																						
Compatibilidad según Rh	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rh positivo</td> <td>Rh positivo</td> <td>Rh negativo</td> </tr> <tr> <td>Rh negativo</td> <td>Rh negativo</td> <td>NINGUNA</td> </tr> </tbody> </table>	Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo	Rh negativo	Rh negativo	NINGUNA																
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción																								
Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo																								
Rh negativo	Rh negativo	NINGUNA																								
Dosis	14mL / Kg de peso del paciente Por cada unidad administrada es esperable un aumento de 10g/L la hemoglobina o 3% el hematocrito.																									

Tabla 3. Concentrado plaquetas (CP)

Descripción	Consiste en plaquetas obtenidas a partir de la centrifugación de sangre entera o extraídas por aféresis.																												
Volumen	1 unidad = 50 a 70 mL																												
Composición por unidad	<ol style="list-style-type: none"> Plaquetas obtenidas a partir de una unidad de sangre entera: <ul style="list-style-type: none"> Plaquetas ($>5,5 \times 10^{10}$ plaq / mm^3) Plasma (50 a 70 mL) Leucocitos Glóbulos Rojos (en escasa cantidad) Plaquetas obtenidas a partir de un procedimiento de aféresis: <ul style="list-style-type: none"> Plaquetas ($> 3 \times 10^{11}$ plaq / mm^3) Plasma (200-400 mL) Leucocitos ($< 5 \times 10^6$) Glóbulos Rojos (en escasa cantidad) 																												
Conservación	A $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ por un período de 5 días posteriores a su extracción, en agitación permanente. Una vez que se prepara un pool de plaquetas, deben ser infundidas dentro de las 4 horas. Unidades que permanecen por más de 30 minutos a temperatura no controlada fuera del Servicio de Hemoterapia deben ser devueltas al Servicio																												
Función	Proveer un número adecuado de plaquetas con funcionamiento normal, para prevenir o detener un sangrado activo.																												
Modificaciones a los CP	Leucorreducidos Irradiados Lavados																												
Compatibilidad según agrupamiento ABO	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> <th>3^{ra} Opción</th> <th>4^{ta} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AB</td> <td>AB</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>A</td> <td>AB</td> <td>B</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>B</td> <td>AB</td> <td>A</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>0</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>AB</td> </tr> </tbody> </table>				Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción	AB	AB	A	B	0	A	A	AB	B	0	B	B	AB	A	0	O	0	A	B	AB
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción																									
AB	AB	A	B	0																									
A	A	AB	B	0																									
B	B	AB	A	0																									
O	0	A	B	AB																									
Compatibilidad según Rh	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rh positivo</td> <td>Rh positivo</td> <td>Rh negativo</td> </tr> <tr> <td>Rh negativo</td> <td>Rh negativo</td> <td>Rh negativo. La indicación de transfundir CP Rh positivo debe ser tomada por el médico del Servicio de Hemoterapia.</td> </tr> </tbody> </table>				Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo	Rh negativo	Rh negativo	Rh negativo. La indicación de transfundir CP Rh positivo debe ser tomada por el médico del Servicio de Hemoterapia.																
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción																											
Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo																											
Rh negativo	Rh negativo	Rh negativo. La indicación de transfundir CP Rh positivo debe ser tomada por el médico del Servicio de Hemoterapia.																											
Dosis	1unidad / 10 Kg de peso del paciente Por cada dosis administrada es esperable un aumento de plaquetas de 50.000/ μL																												

Tabla 4. Plasma Fresco Congelado (PFC)																										
Descripción	Consiste en plasma obtenido a partir de la centrifugación de una unidad de sangre entera o a partir de una donación de plaquetas por aféresis y congelada dentro de las 8 horas post extracción.																									
Volumen	1 unidad = 200mL (depende del método utilizado para su obtención)																									
Composición por unidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Factores de la coagulación (V, VII y los no lábiles). Cada ml de plasma contiene 1 unidad de cada factor de la coagulación y 2-4 mg de fibrinógeno. ▪ Otras proteínas plasmáticas incluyendo la albúmina. ▪ CPD (aprox. 20% del volumen de la unidad) 																									
Conservación	El PFC se conserva a una temperatura $\leq -30^{\circ}\text{C}$ por un período de 12 meses posteriores a su extracción. Una vez, descongelado (procedimiento que lleva 30 minutos), si no es transfundido, debe almacenarse a $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y ser infundido dentro de las 24 horas. Unidades que permanecen por más de 30 minutos a temperatura no controlada fuera del Servicio de Hemoterapia deben ser devueltas al Servicio																									
Función	Actúa como fuente de factores de la coagulación. No debe utilizarse como expansor de la volemia ni como fuente nutricional.																									
Modificaciones a los CP	Plasma pobre en crioprecipitado																									
Compatibilidad según agrupamiento ABO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> <th>3^{ra} Opción</th> <th>4^{ta} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AB</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>A</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>B</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>O</td> <td>AB</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los pacientes neonatos recibirán, preferentemente PFC de grupo AB</p>	Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción	AB	AB	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA	A	A	AB	NINGUNA	NINGUNA	B	B	AB	NINGUNA	NINGUNA	O	O	AB	A	B
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción																						
AB	AB	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA																						
A	A	AB	NINGUNA	NINGUNA																						
B	B	AB	NINGUNA	NINGUNA																						
O	O	AB	A	B																						
Dosis	Pacientes pediátricos: 10 a 20 mL/ Kg de peso Pacientes adultos: 10 a 30 mL/Kg de peso																									

Tabla 5. Crioprecipitado																										
Descripción	Es un concentrado de proteínas plasmáticas, preparado a partir del descongelamiento del PFC, seguido de la separación del precipitado y el re congelamiento de este.																									
Volumen	1 unidad = 15 a 20mL (depende del método utilizado para su obtención)																									
Composición por unidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Factor VIII: $\geq 80\text{UI}$ ▪ Fibrinógeno: $> 150\text{ mg}$ ▪ Fibronectina ▪ FactorXIII 																									
Conservación	El crioprecipitado se conserva a una temperatura $\leq -30^{\circ}\text{C}$ por un período de 12 meses posteriores a su extracción. Una vez, descongelado (procedimiento que lleva 30 minutos), si no es transfundido, debe almacenarse a $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y ser infundido dentro de las 24 horas. Unidades que permanecen por más de 30 minutos a temperatura no controlada fuera del Servicio de Hemoterapia deben ser devueltas al Servicio																									
Función	Reposición de fibrinógeno y factor VIII. En la enfermedad de von Willebrand se debe priorizar la utilización de productos liofilizados industrializados.																									
Compatibilidad según agrupamiento ABO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>1^{ra} Opción</th> <th>2^{da} Opción</th> <th>3^{ra} Opción</th> <th>4^{ta} Opción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AB</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>A</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>B</td> <td>AB</td> <td>NINGUNA</td> <td>NINGUNA</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>O</td> <td>AB</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los pacientes neonatos recibirán CRIO AB</p>	Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción	AB	AB	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA	A	A	AB	NINGUNA	NINGUNA	B	B	AB	NINGUNA	NINGUNA	O	O	AB	A	B
Paciente	1 ^{ra} Opción	2 ^{da} Opción	3 ^{ra} Opción	4 ^{ta} Opción																						
AB	AB	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA																						
A	A	AB	NINGUNA	NINGUNA																						
B	B	AB	NINGUNA	NINGUNA																						
O	O	AB	A	B																						
Dosis	1unidad / 10 Kg de peso del paciente																									

2. Grupos sanguíneos y pruebas de compatibilidad

Grupos sanguíneos del sistema ABO. Antígenos y anticuerpos

Cada unidad de sangre debe ser analizada para determinar el grupo ABO y RhD en los glóbulos rojos (GR) del donante. Cuando la sangre es de grupo O es necesario detectar si tiene altos títulos de anti A o anti B.

Dentro del sistema ABO hay 4 grupos diferentes lo que está definido por la presencia en los GR de los antígenos A, B o ambos A y B o por carecer de todos ellos. Los individuos sanos normales, desde la infancia desarrollan anticuerpos contra los antígenos que no están presentes en sus GR y los portan en su plasma.

Las personas con grupo A, portan el anti B.

Las personas con grupo B, portan el anti A.

Las personas con grupo O, portan anti B y anti A.

Las personas con grupo AB, no portan ninguno de esos anticuerpos.

Estos anticuerpos, llamados naturales, son principalmente inmunoglobulinas IgM. Ellos cuando entran en contacto con células que portan el antígeno contra el cual están dirigidos, las destruyen de inmediato.

Por ello si se transfunde una unidad de grupo A a un paciente de grupo B, puede producirse una súbita hemólisis intravascular.

Las unidades de GR son ABO compatibles si las células del donante son de grupo ABO idéntico con el receptor. Sin embargo algunas unidades de grupos diferentes al del receptor pueden ser compatibles. Esto ocurre cuando el plasma del paciente que va a recibir la unidad no contiene anticuerpos contra los antígenos del sistema ABO presentes en la unidad a transfundir:

Paciente grupo O solo puede recibir O (conocido como donante universal de GR)

Paciente grupo A puede recibir grupo A y grupo O

Paciente grupo B puede recibir grupo B y grupo O

Paciente grupo AB puede recibir grupo AB, grupo A, grupo B y grupo O (conocido como receptor universal de GR)

Es importante que el lector de estas guías sepa que existen otros sistemas antigénicos en los GR que pueden desarrollar anticuerpos que en ocasiones producen anemias hemolíticas. Esto es posible cuando existen antecedentes transfusionales o de embarazos previos.

Mecanismo de la incompatibilidad ABO en la transfusión de CGR

Cuando se transfunde – por error – sangre ABO incompatible y, si se trata de pacientes de grupo O, transfundidos con sangre de grupo A, B y/o AB; los anti A, anti B y anti AB de naturaleza IgM del donante, se unen a los GR del receptor. Esta unión activa toda la vía del complemento, causando la formación de poros en la membrana celular de los GR transfundidos y como consecuencia de ello su inmediata destrucción dentro de la circulación: hemólisis intravascular.

Las anafilotoxinas C3a y C5a, se liberan por la activación del complemento y esto libera citoquinas tales como el TNF, IL1 e IL8, además de estimular la desgranulación de los mastocitos y la liberación consiguiente de mediadores vasoactivos.

Todas esas sustancias pueden producir inflamación, aumento de la permeabilidad vascular e hipotensión, lo cual puede causar *shock* y falla renal.

Los mediadores producen también agregación plaquetaria, edema peribronquial y contracturas musculares. Cerca del 20 a 30% de las transfusiones ABO incompatibles causan morbilidad en diverso grado, y 5 a 10%, causan o contribuyen a la muerte del paciente.

Incompatibilidad ABO en la transfusión de plasma, plaquetas y crioprecipitado

La transfusión de un pequeño volumen de plasma ABO incompatible es poco probable que cause hemólisis en el receptor. Sin embargo, si esa escasa cantidad de plasma, presente en el plasma, concentrado de plaquetas o crioprecipitado, contiene potentes hemolisinas anti A o anti B, puede producir hemólisis de los GR del receptor.

El plasma y el concentrado de plaquetas de grupo O solo deben ser transfundidos a pacientes del grupo O.

Sistema RhD. Antígenos y anticuerpos

En la población caucásica, alrededor del 15% de la población carece del antígeno RhD y estos sujetos se denominan RhD negativos. En la Argentina este porcentaje es variable dependiendo de la región. En la ciudad de Buenos Aires algunos estudios muestran que entre el 10 y 11 % de los analizados son RhD negativos.

El resto de la población es denominada como RhD positivo. Los anticuerpos contra el antígeno RhD sólo se desarrollan en individuos RhD negativos cuando son transfundidos con sangre RhD positiva o luego de un embarazo con un feto RhD positivo. Estos anticuerpos no son naturales y son de tipo IgG. Raramente individuos RhD positivos desarrollan anti D.

Otros sistemas de antígenos y anticuerpos de los GR

Existen muchos otros antígenos sobre los GR, que tienen menor antigenicidad que los del sistema ABO y el RhD pero que cuando se somete al paciente a múltiples transfusiones pueden adquirir importancia clínica y, en el caso que se transfunda una unidad que posee un antígeno para el cual el paciente tiene un anticuerpo puede desarrollarse una anemia hemolítica. El desarrollo de anticuerpos contra antígenos diferentes del ABO y RhD puede ocurrir también en la embarazada.

Por ello es esencial que antes de toda transfusión de sangre se realicen las pruebas que permiten detectar la existencia de esos anticuerpos y la ausencia de incompatibilidad.

Procedimientos de compatibilidad

Tipificación ABO, RhD y detección de anticuerpos irregulares

La muestra del paciente debe ser analizada para determinar el grupo ABO y RhD y detectar la presencia de anticuerpos irregulares, además de la detección por medio de la prueba inversa de hemolisinas que puedan hemolizar los GR transfundidos.

Prueba cruzada

Como su nombre lo indica, consiste en cruzar el suero del receptor con los glóbulos rojos de la unidad a transfundir mediante una técnica que determina si existe o no compatibilidad entre ambos.

3. Administración de la transfusión - aspectos clave

Previo al inicio de la transfusión

Solicitud de la transfusión

La inadecuada identificación del paciente puede ocasionar transfusiones incompatibles. Errores en el proceso de solicitud de la transfusión pueden ocasionar la preparación de una unidad para el paciente equivocado.

El médico a cargo del paciente debe:

- Determinar la necesidad del paciente de recibir componentes de la sangre, basándose en los criterios establecidos por el Comité de Transfusiones, o por las presentes Guías.
- Hacer firmar el Consentimiento Informado para la transfusión.
- Confeccionar la solicitud de transfusión que debe contener:
 - 1 Todos los datos requeridos en la misma (Nombre, edad, sexo, procedencia, diagnóstico de base y diagnóstico por el cual se indica la transfusión, etc.).
 - 2 La etiqueta de identificación del paciente, si es norma de la institución, adherida a la solicitud.
 - 3 La firma y el sello del médico solicitante.
 - 4 Registrar en la Historia Clínica del paciente y en la Hoja de Indicaciones Médicas de Enfermería, la indicación de la transfusión. Las solicitudes telefónicas sólo deberían aceptadas en caso de situaciones de extrema urgencia (paciente en shock hipovolémico severo por sangrado masivo). En estos casos la solicitud de transfusión completa deberá entregarse tan pronto como sea posible.

Indicación de la transfusión en la historia clínica

El médico que decide la transfusión, debe registrar claramente el motivo de la misma y su indicación en la Historia Clínica.

No podrá ser colocada ninguna unidad que no cuente con este requisito, excepto en situaciones de emergencia.

Muestra pre transfusional

Las muestras deben ser extraídas por los técnicos de Hemoterapia, excepto en pacientes internados en unidades con acceso restringido.

Previo a la extracción de la muestra:

- Realizar la identificación positiva del paciente:
- Preguntar el nombre y apellido al paciente, al familiar a cargo o al personal responsable del paciente (enfermera o médico).
- Constatar el número de Historia Clínica.
- Verificar que los datos de la pulsera de identificación cuando es pertinente, coincidan con los obtenidos en el punto anterior y en la Historia Clínica.

Extracción de la muestra:

- Obtener una muestra de sangre (mínimo 2 mL) en un tubo con EDTA.
- Rotular el tubo, luego del llenado del mismo con los siguientes datos:
 - Nombre y Apellido del Paciente
 - N° de Historia Clínica
 - Iniciales del operador
 - Fecha de la extracción

Si el tubo es demasiado pequeño como para contener todos los datos, registrarlos en una etiqueta blanca y adherirla al tubo.

Iniciando la transfusión

Identificación del Paciente

- Realizar la identificación positiva del paciente:
- Preguntar el nombre y apellido al paciente, al familiar a cargo o al personal responsable del paciente (enfermera o médico).
- Constatar el número de Historia Clínica.
- Verificar que los datos de la pulsera de identificación cuando es pertinente, coincidan con los obtenidos en el punto anterior, la Historia Clínica y la etiqueta adherida al componente que se transfundirá.

Acceso venoso

La sangre y sus componentes pueden ser administrados a través de vías periféricas o catéteres centrales. El tamaño del catéter depende del tamaño e integridad del acceso venoso del paciente y deberá ser el que permita mantener el flujo adecuado sin que haya riesgo de hemólisis.

El tamaño mínimo aceptado es el N 24.

Toda transfusión debe ser administrada utilizando una guía específica que contiene un filtro con poros de 170 a 260 micrones que retiene microagregados formados por glóbulos blancos, plaquetas y coágulos de fibrina.

Equipos

Sólo se permite la utilización de equipos que cumplan con los siguientes requisitos:

- Diseño específico para administración de la transfusión
- Validación del uso
- Aprobación por el Servicio de Hemoterapia

Jeringas

- Son útiles para transfundir volúmenes pequeños (especialmente neonatos)
- Siempre se les debe incorporar el filtro para transfusión.
- Debe tener adherida la etiqueta correspondiente a la unidad original una vez que se llena a partir ella.
- Se deben extremar los cuidados al manipular la misma ya que se genera un circuito abierto al trasvasar volumen desde la unidad original, con los potenciales problemas de asepsia y conservación.

Bombas de infusión

- Se utilizan para administrar la transfusión en pacientes de bajo peso en los que se requiera un control estricto del volumen infundido.
- Los equipos deben estar probados y aprobados para la infusión de CGR y deben ser usados siguiendo estrictamente las recomendaciones del fabricante, debido al riesgo de hemólisis que puede provocar su uso.

Equipos de presión externa

- Hacen posible la administración de CGR en menor tiempo.
- Se usa solo en situaciones críticas y con un acceso venoso de gran diámetro.
- La presión debe ser ejercida uniformemente en toda la unidad y no debe exceder los 300 mmHg.

Calentadores

Calentar la sangre sin control de la temperatura puede producir hemólisis con consecuencias fatales para el paciente.

El uso de calentadores queda a criterio del Servicio de Hemoterapia y/o Anestesiología, según corresponda.

Es indispensable que los calentadores mecánicos cuenten con control de temperatura.

Pueden ser usados para prevenir la hipotermia como consecuencia de la infusión rápida de grandes volúmenes (> 15 mL/Kg/hora), durante la exanguinotransfusión en neonatos, Recambio Plasmático Terapéutico o enfermedad por crioglobulinas.

Administración de otros fluidos / drogas simultáneas con la transfusión

Es conveniente NO administrar drogas o fluidos endovenosos junto con las transfusiones

Soluciones endovenosas

Las ÚNICAS Soluciones compatibles con la transfusión son:

- Cl Na 0.9% (con la cual se puede verificar la permeabilidad de vía)
- Albúmina 4-5%
- Plasma ABO compatible

Soluciones que NUNCA deben administrarse simultáneamente con la transfusión:

- Electrolitos como el Ringer Lactato y soluciones de coloides que contengan calcio (provoca coagulación en la vía de infusión)
- Dextrosa 5% o soluciones hipotónicas de Na (provocan hemólisis)

Drogas

- Es recomendable que el paciente no reciba medicación mientras se está transfundiendo.
- El paciente puede recibirlas si se encuentra en una situación crítica en la cual resulta imprescindible su administración, pero NUNCA deben ser agregadas a la bolsa de sangre ni a la guía de la misma (es impredecible su efecto sobre el componente, si ocurriera una reacción adversa sería difícil discriminar la causa de la misma y si la transfusión fuera suspendida por alguna razón, no sería posible calcular la dosis de droga que ha recibido el paciente).

Tiempos

- La tasa de infusión del componente depende de la condición clínica del paciente y será establecida por un médico.
- Para la sangre y cada uno de sus componentes el tiempo máximo aceptable para completar la transfusión es de 4 horas desde su colocación. Más allá de ese período, una unidad que permaneció a temperatura no controlada debe ser descartada.
- Los responsables de la colocación de la transfusión y monitoreo del paciente durante la misma, deberán completar los registros correspondientes de la etiqueta adherida a la unidad, hora de inicio y finalización, y tolerancia; que permiten la trazabilidad de la cadena de frío.

Monitoreo del paciente

Antes del inicio de la transfusión

La enfermera a cargo del paciente a transfundir debe recibir una etiqueta u otro tipo de comprobante de que se cumplieron los requerimientos, firmada por el técnico y debe adherirla o pegarla en la planilla de enfermería o en el parte de anestesia, según corresponda.

La enfermera debe tomar y registrar: la temperatura, la frecuencia respiratoria, el pulso y la tensión arterial, con el fin de asegurarse que el paciente está en condiciones de recibir la transfusión y para tener un parámetro basal que facilite la detección precoz de una reacción adversa asociada a la transfusión.

Se debe advertir al paciente o familiar a cargo que comunique síntomas tales como: sudoración, agitación, palpitaciones, ansiedad, dolor.

Durante la transfusión

- Es esencial asegurarse que el paciente sea observado durante y después de la transfusión con el fin de detectar precozmente cualquier evento adverso asociado. Verificar que se tomen y registren los signos vitales del paciente al inicio y a los 15 minutos del comienzo de la transfusión. En este período (los primeros 15 minutos) se producen las reacciones adversas de mayor severidad.
- Adecuar el goteo para alcanzar la tasa de infusión indicada.
- Observar al paciente a intervalos regulares

Ante la sospecha de una reacción adversa asociada a la transfusión:

- Detener la transfusión
- Comunicarse con el Servicio de Hemoterapia
- Mantener la vía endovenosa permeable
- Tomar signos vitales
- Verificar identidad del paciente / etiqueta de la unidad
- Conservar la unidad
- Comenzar el tratamiento pertinente.

Finalización la transfusión

- Registrar en la etiqueta o rótulo de la unidad los datos correspondientes a la finalización de la transfusión, firmar y adherir la etiqueta o rótulo en la hoja de indicaciones médicas de la Historia Clínica.
- Adherir la etiqueta o rótulo a la hoja de indicaciones médicas de la Historia Clínica del paciente.
- Retirar la guía de transfusión.
- Si el paciente no presenta signos o síntomas relacionados con una reacción adversa, descartar la unidad según normas de bioseguridad de la institución.
- Si la transfusión se suspende completar el registro correspondiente en la etiqueta adherida a la unidad.
- Comunicar la suspensión y sus causas al Servicio de Hemoterapia.

4. Reacciones adversas asociadas a la transfusión

Se denomina reacción adversa a la presencia de signos y/o síntomas no deseados durante la administración de la transfusión o posterior a la misma que puede ser de origen inmunológico o no inmunológico (Ver tabla 6). Se considera reacción adversa asociada a la transfusión **inmediata** a aquella ocurrida dentro de las primeras 24 horas de administrada la misma. La reacción adversa asociada a la transfusión **tardía** es la que se presenta después de 24 horas de administrada la transfusión. (Ver tabla 7)

Tabla 6. Clasificación de las reacciones asociadas a la transfusión, según el origen

Origen Inmunológico	Origen no inmunológico
Reacción hemolítica aguda	Hemólisis no inmune
Reacción febril no hemolítica	Sepsis
Reacción alérgica	Sobrecarga de volumen
Reacción anafiláctica	Sobrecarga de hierro
Lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión LAPT o <i>TRALI</i>	Infecciones transmisibles por transfusión (virales, bacterianas, parasitarias)
Reacción hemolítica tardía	Toxicidad por citrato
Inmunización por aloanticuerpos	Hipo Hiperkalemia
Enfermedad de injerto contra huésped	Embolia gaseosa
Refractariedad plaquetaria	

Tabla 7. Clasificación de las reacciones asociadas a la transfusión, según el momento de aparición

Reacciones inmediatas	Reacciones tardías
Reacción hemolítica aguda	Sobrecarga de hierro
Reacción febril no hemolítica	Inmunización por aloanticuerpos
Reacción alérgica	Enfermedad de injerto contra huésped
Reacción anafiláctica	Púrpura post transfusional
Sobrecarga de volumen	Refractariedad plaquetaria
Sepsis por contaminación bacteriana	Infecciones transmisibles por transfusión (virales, parasitarias)
Lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión	
LAPT (<i>TRALI</i>)	
Hipotensión	
Hemólisis no inmune	

¿Cuándo sospechar la presencia de una reacción adversa asociada a la transfusión?

Es fundamental la detección y comunicación temprana de signos y/o síntomas que generen la sospecha de una reacción adversa asociada a la transfusión, lo que hará que se provea al paciente el tratamiento específico y se tomen medidas preventivas en caso de requerir el mismo paciente transfusiones posteriores. El personal responsable del monitoreo del paciente durante la transfusión debe estar alerta ante la aparición de los siguientes signos y síntomas:

Fiebre y escalofríos

Son probablemente el signo y el síntoma de aparición más frecuente. Se define fiebre cuando hay un aumento de la temperatura corporal de $>1^{\circ}\text{C}$ de la temperatura basal. Se asocia principalmente a una reacción febril no hemolítica, pudiendo indicar también reacciones más graves como la hemolítica aguda o la sepsis por contaminación bacteriana.

Rush cutáneo – Prurito

Rush cutáneo y prurito en ausencia de otros signos y síntomas asociados, son la presentación clásica de la reacción alérgica. Si esto se acompaña de disnea e hipotensión se debe sospechar una reacción anafiláctica.

Disnea

La aparición de disnea durante la transfusión es un síntoma grave a partir del cual se debe realizar el diagnóstico diferencial entre las siguientes reacciones:

- Sobrecarga de volumen: ocurre cuando el componente se administra en forma rápida o se transfunde un volumen que no puede ser tolerado por el paciente, provocando una falla cardíaca congestiva.
- Anafilaxia
- LAPT (*TRALI*)
- Reacción hemolítica aguda

Hipotensión

Es una condición que puede poner en peligro la vida del paciente, puede ser marcador de diferentes tipos de reacciones asociadas a la transfusión como:

- Reacción hemolítica aguda
- Contaminación bacteriana
- Anafilaxia
- LAPT (*TRALI*)

Cianosis

- Sobrecarga de volumen
- LAPT (*TRALI*)

Dolor en el sitio de venopunción

Reacción hemolítica aguda

Es importante tener presente que los pacientes bajo anestesia no expresan las manifestaciones descritas. Los únicos signos evidenciables son la caída brusca de la presión arterial, la hemoglobinuria y la hemorragia no controlable debida a CID.

Descripción de las reacciones adversas agudas asociadas a la transfusión

Reacciones inmediatas

4.1. Reacción Transfusional Hemolítica Aguda

La reacción hemolítica aguda resulta de la interacción de anticuerpos presentes en el receptor con sus correspondientes antígenos presentes en los glóbulos rojos transfundidos, provocando una rápida destrucción de los mismos.

La mayoría de estas reacciones son debidas a incompatibilidad ABO, generalmente como consecuencia de errores cometidos en diferentes pasos en el proceso de identificación del receptor (al solicitar la transfusión, al rotular las muestras del receptor, al

identificar al paciente previo a la administración de la unidad, etc.). Ocasionalmente otros sistemas sanguíneos pueden estar involucrados en este tipo de episodios.

En el caso del plasma la incompatibilidad entre éste y los glóbulos rojos del paciente resulta de la transfusión de grandes volúmenes de plasma de grupo 0 a pacientes A, AB o B, provocando la destrucción de los glóbulos rojos del receptor. La formación del complejo inmune inicia una secuencia de respuestas neuroendócrinas, activación del sistema complemento, efectos a nivel de la coagulación y la actividad de las citoquinas que pueden dar origen a un cuadro de coagulación intravascular diseminada.

Signos/Síntomas

- Fiebre
- Escalofríos
- Hipotensión
- Disnea
- Dolor lumbar
- Sangrado en el sitio de punción
- Oliguria/ Anuria
- Insuficiencia Renal
- Hematuria
- Shock

Las manifestaciones pueden ser leves o severas pudiendo presentarse éstas últimas luego de la transfusión de sólo 30 ml de sangre incompatible.

Enfoque terapéutico

El tratamiento depende de la característica de la manifestación clínica, cuya gravedad está directamente

relacionada con la cantidad de sangre incompatible transfundida. El paso esencial en el tratamiento es el reconocimiento temprano para detener la infusión de sangre.

Las medidas generales se basan en el soporte cardiovascular y la prevención del fallo renal agudo:

- Hidratación con solución fisiológica al 0.9% y la administración de dopamina a 5-15 μ /Kg/min EV con el fin de tratar la hipotensión y mantener la perfusión renal adecuada.
- Administración de furosemida a 1 a 4 mg/Kg/día (dosis máxima 6/Kg/día) o manitol a 0,25-1 g/Kg/min en 15-30 minutos, para mantener la diuresis e incrementar el flujo sanguíneo cortical renal.

Prevención

Debido a que la mayoría de las reacciones hemolíticas agudas se deben a errores en el proceso de identificación del paciente, las estrategias para impedirlos son: la elaboración y cumplimiento de procedimientos operativos estándar que describan cada uno de los pasos del proceso de administración de la transfusión, la capacitación y evaluación continua del personal involucrado en el procedimiento (médicos, enfermeras y técnicos), la verificación del cumplimiento de los requisitos establecidos, la comunicación los eventos que surjan para poder implementar medidas que eviten su recurrencia.

4.2. Reacción Transfusional Febril No Hemolítica (RFNH)

Etiología/ Fisiopatología

La reacción resulta de la interacción entre anticuerpos leucocitarios en el receptor contra antígenos de leucocitos, estroma y plaquetas del producto transfundido.

La infusión de sustancias bioactivas incluyendo citoquinas y modificadores de la respuesta biológica producidas durante la etapa de almacenamiento de las unidades, también juega un papel en este tipo de reacción. La prevalencia estimada es de 0.5 a 1% con la transfusión de concentrado de glóbulos rojos y de 11.4 a 37.5% asociado a la transfusión de plaquetas.

Signos/ Síntomas

- Ascenso de la temperatura corporal ($>$ a 1°C) , sin otra causa que justifique la hipertermia.
- Escalofríos y/o temblores
- Disnea
- Taquicardia
- Hipertensión (excepcional)

El momento de aparición de los síntomas es variable: pueden aparecer desde el comienzo de la transfusión hasta varias horas posteriores a finalizada la misma.

El diagnóstico se confirma una vez que han sido excluidas las otras causas potenciales de fiebre en el paciente transfundido [condiciones de comorbilidad, contaminación bacteriana del componente, la reacción hemolítica aguda y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LAPT)].

Enfoque terapéutico

Administrar antipiréticos:

- Ibuprofeno: 10mg/Kg/dosis cada 6-8 horas VO, VE (goteo lento) IM.
- Paracetamol: 10/mg/Kg/dosis cada 4 horas VO o rectal.

En general no presenta consecuencias graves para el paciente, sin embargo ocasiona un malestar que debe ser evitado.

Podría estar indicado el uso de antipiréticos previo a la colocación de las posteriores transfusiones.

Prevención

La transfusión de componentes leucorreducidos en pacientes con alto requerimiento transfusional reduce la incidencia de RFNH.

4.3. Reacción Transfusional Alérgica (URTICARIA)

Etiología/ Fisiopatología

La reacción resulta por la hipersensibilidad del receptor a las plasma/proteínas del donante. Todos los hemocomponentes contienen plasma en mayor o menor proporción, excepto los concentrados de glóbulos rojos lavados.

Signos/síntomas

Generalmente se presenta como una reacción urticariana leve o moderada caracterizada por eritema, edema y/o prurito.

Enfoque terapéutico

Administración de antihistamínicos:

Difenhidramina: Lactantes: 0,25mg/kg/dosis, mayores 1mg/kg/dosis (IM o EV). No superar los 300 mg/m2/día.

Sólo si han cedido los síntomas se puede reiniciar la transfusión en forma lenta (teniendo en cuenta el cumplimiento de la cadena de frío de los componentes).

Prevención

Administración de antihistamínicos por vía oral o parenteral previo a la administración de la transfusión. La transfusión de componentes lavados (CGR o CP) está indicada en aquellos pacientes que tienen reacciones graves que no responden a la premedicación. Esta indicación debe ser discutida con los médicos del Servicio de Hemoterapia.

4.4. Reacción Transfusional Anafiláctica

Etiología/ Fisiopatología

Es ocasionada por anticuerpos contra las proteínas plasmáticas del donante.

Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos:

- Pre existencia de un anticuerpo anti IgA en pacientes con deficiencia hereditaria de IgA, los cuales sintetizan un anticuerpo de tipo IgG anti IgA, en respuesta a sustancias similares de origen ambiental, que son las que reaccionan con la inmunoglobulina presente en el plasma del donante.
- Anticuerpos pre existentes contra otras proteínas séricas, drogas y otras sustancias a las cuales el paciente ha estado expuesto previo a la transfusión.
- Activación de mastocitos por niveles aumentados de anafilotoxinas del sistema complemento en la sangre transfundida.
- Pasaje pasivo de anticuerpos anti IgE en pacientes transfundidos.
- Transfusión de componentes con altos niveles de histamina.

Signos/síntomas

Las manifestaciones iniciales son generalmente leves (náuseas, vómitos, diarrea, tos, broncoespasmo), pudiendo progresar a la pérdida de conocimiento, shock, y en casos excepcionales, muerte.

Los eventos transfusionales que podrían confundirse con la anafilaxia comprenden otras reacciones vinculadas con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina y la lesión pulmonar aguda transfusional.

Enfoque terapéutico

Suspender la transfusión, mantener la vía endovenosa permeable para permitir la infusión de expansores de volumen. Puede ser necesaria la intubación endotraqueal para el manejo del broncoespasmo severo.

- Adrenalina: 0,01mg/Kg (1:10000) la primera dosis. Las posteriores 0,1mg/Kg (1:1000) hasta 0,2 mg/Kg. Administración por TET 0,1mg/Kg.
 - Dopamina (indicada para el tratamiento de la hipotensión que no responde a la expansión de volumen) 5-15 μ /Kg/min EV.
 - Aminofilina (para tratar el broncoespasmo): dosis de ataque 5-6mg/Kg/dosis E.V en 20-30 minutos. Dosis de mantenimiento:0,7mg/Kg/hora. Dosis máxima 900mg/día.
 - Salbutamol: nebulizaciones con 1gota/ Kg/ dosis (0,250mg/Kg/dosis). Dosis máxima por nebulización: 5 mg (1ml). Hasta cada 20 minutos durante una hora. Al cabo de 1 hora si la respuesta no es favorable, administrarlo en forma continua a 0,5mg/Kg/hora (dosis máxima 15mg/hora), con monitoreo.
 - Difenhidramina: para el tratamiento de la urticaria o el angioedema. Lactantes: 1mg/Kg/día, mayores 4mg/Kg/día (IM o EV). No superar los 300mg/m2/día.
 - Hidrocortisona: 5 mg/Kg/dosis cada 6 horas. No es efectiva para el control del episodio agudo. El objetivo de su administración es prevenir la recurrencia de las manifestaciones.
- Oxígeno a través de una cánula intranasal en caso que el paciente presente *distress* respiratorio.

Prevención

La premedicación con antihistamínicos antes de iniciar la transfusión puede reducir la severidad de los síntomas pero no prevenir una reacción anafiláctica. Administrar concentrado de glóbulos rojos y concentrados plaquetarios lavados con el fin de impedir la infusión de plasma proteínas. Los componentes deben ser administrados en forma muy lenta y bajo la estricta supervisión médica durante todo el acto transfusional. En pacientes sensibilizados con déficit de IgA y que han presentado una reacción previa, transfundir componentes provenientes, en lo posible, de donantes con déficit de IgA.

4.5. Sobrecarga de Volumen

Etiología/ Fisiopatología

Se debe a la infusión rápida de grandes volúmenes de sangre, generalmente en pacientes con compromiso cardíaco o pulmonar.

En pediatría el riesgo es mayor en neonatos.

Signos y síntomas

Disnea, ortopnea, cianosis, cefalea intensa, hipertensión (signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva).

Enfoque terapéutico

- Disminuir el ritmo de infusión o detener la transfusión, según la gravedad de los síntomas.
- Administrar diuréticos (furosemida 1 a 4 mg/Kg/día)
- Administrar oxígeno suplementario.

Si el cuadro no cede podría estar indicada una flebotomía.

Prevención

Excepto en circunstancias específicas como la pérdida rápida de grandes volúmenes, la transfusión debe administrarse en forma lenta (1ml/Kg/hora), más aún en pacientes susceptibles a presentar sobrecarga de volumen, siempre teniendo en cuenta los límites de tiempo aceptables para mantener la cadena de frío de la sangre. Esto puede lograrse fraccionando la unidad.

4.6. Sepsis

La prevalencia de contaminación bacteriana está estimada en 1 cada 2000-3000 unidades de concentrado de plaquetas y 1 cada 30000 unidades de concentrado de glóbulos rojos, con una prevalencia estimada para sepsis de 1 episodio cada 6 unidades contaminadas transfundidas. La marcada diferencia entre los dos tipos

de componentes es debido a la temperatura de almacenamiento que requiere cada uno, ya que el crecimiento bacteriano se ve favorecida cuando la temperatura es superior.

Etiología/Fisiopatología

Los gérmenes que se asocian con más frecuencia a la sepsis por contaminación bacteriana de las plaquetas son los Gram-positivos provenientes de la flora normal de la piel del donante (*Staphilococo epidermidis*, *Staphilococo aureus*, *propionibacterium acnes*, *bacillus sp*). Esta complicación se ha visto también asociada a especies gram negativas, relacionadas fundamentalmente a la transfusión de CGR (*Escherichia Coli*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.*, *Yersinia enterocolitca*, *Klebsiella sp.*) y en menos frecuencia otras gram-positivas (*strep-tococo pneumoniae*, streptococo del grupo B y del grupo G).

Signos/síntomas

Pueden aparecer durante la transfusión o dentro de las primeras 4-6 horas de finalizada la misma. La gravedad del cuadro dependerá de la virulencia del microorganismo, la concentración de bacterias infundidas y de factores relacionados con el receptor (tratamiento concomitante con antibióticos, estado de inmunosupresión).

Aparecerán, de acuerdo a la severidad del episodio las siguientes manifestaciones:

- Fiebre o hipotermia (temperatura corporal baja)
- Hiperventilación
- Escalofríos
- Temblor
- Piel caliente
- Erupción en la piel
- Taquicardia
- Confusión o delirio
- Disminución del débito urinario

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras complicaciones con las que comparte las mismas manifestaciones [reacción hemolítica aguda, reacción febril no hemolítica y LAPT (Lesión pulmonar aguda por transfusión)]

Enfoque terapéutico

La sobrevida del paciente dependerá del reconocimiento temprano de la reacción, para, de ese modo, suspender de inmediato la transfusión y comenzar el tratamiento apropiado. Este se basa en la cobertura antibiótica de amplio espectro y las medidas de sostén (hidratación, vasopresores) de acuerdo a la gravedad del cuadro. Se deberán tomar hemocultivos del paciente y no descartar la unidad ni otras soluciones que haya estado recibiendo el paciente durante la transfusión.

Prevención

La temperatura a la cual los componentes son mantenidos y la extensión del tiempo en que se encuentran fuera de una temperatura controlada, son factores que favorecen el crecimiento bacteriano en las unidades. Es por eso que se debe respetar estrictamente el tiempo establecido para la transfusión según el tipo de componente y que si una vez entregada la unidad solicitada no comienza a ser transfundida dentro de los 30 minutos comunicarse de inmediato con el Servicio de Hemoterapia. Las unidades no transfundidas no deben ser almacenadas fuera del Servicio de Hemoterapia.

4.7. Lesión Pulmonar Aguda Transfusional (LPAT o *TRALI* por sus siglas en inglés)

Etiología/ Fisiopatología

La LPAT o *TRALI*, se asocia a la transfusión de componentes que contienen plasma (generalmente superior a 60 mL). No se ha establecido aún en forma definitiva el mecanismo fisiopatológico que lo provoca, pero se ha postulado que podría ser originado por una respuesta inmune (anticuerpos presentes en el donante que reaccionan contra leucocitos del receptor o por interacción con otros mediadores).

Signos/síntomas

La presentación típica es un *distress* respiratorio agudo caracterizado por severa disnea, tos no productiva, cianosis, rales pulmonares, taquicardia, fiebre, hipotensión e hipoxia grave. Los síntomas aparecen usualmente dentro de las primeras 6 horas de finalizada la transfusión. La mortalidad estimada es de 13%.

Debido a que no hay un signo patognomónico el diagnóstico, debe realizarse por exclusión, teniendo en cuenta otras causas capaces de provocar *distress* respiratorio agudo grave y edema pulmonar: sobrecarga de volumen, contaminación bacteriana, reacción hemolítica aguda y anafilaxia.

Enfoque terapéutico

El tratamiento se basa en la reversión de la hipoxemia progresiva con oxígeno y asistencia mecánica respiratoria, si fuera necesario. El papel de los corticoides es incierto. La mayoría de los pacientes recuperan la función pulmonar en 2 a 4 días.

Prevención

Si se demuestra que los anticuerpos plasmáticos del donante son la causa de la reacción, la recomendación es no admitir a donantes cuya sangre haya estado previamente implicada en una LPAT (*TRALI*).

4.8. Hipotensión Arterial

Etiología/ Fisiopatología

En la mayoría de los casos se presenta cuando la transfusión es administrada a través de los filtros de leucorreducción (filtros para utilizar mientras se transfunde el paciente) y/o cuando el paciente ha recibido tratamiento con inhibidores de la ECA. La síntesis de bradiquinina y/o su metabolito activo (des- Arg- BK) parecen tener un rol preponderante en la etiología de la hipotensión. Cuando se realiza la leucorreducción en el laboratorio el problema no aparece.

Signos/síntomas

Es una reacción caracterizada por una caída brusca de la presión arterial, pudiendo manifestarse también con prurito, náuseas, diarrea y/o urticaria. Debe ser diferenciada de otras reacciones asociadas a la transfusión tales como LPAT (*TRALI*), shock séptico, anafilaxia y reacción hemolítica aguda. Sólo cuando se descarten estas causas, podrá realizarse el diagnóstico de hipotensión aislada.

Enfoque terapéutico

Se basa en la suspensión inmediata la transfusión manteniendo la vía endovenosa permeable para la infusión rápida de solución salina, además del tratamiento de sostén dirigido a paliar otras manifestaciones que se presenten.

4.9. Reacción Hemolítica No Inmune

Etiología/Fisiopatología

Se debe a la destrucción física o química de la sangre por exposición a congelación, calentamiento, drogas hemolíticas o soluciones agregadas (por ejemplo: infusión de agua destilada junto con la transfusión o calentamiento de la sangre)

Signos/síntomas

Puede manifestarse sólo por la presencia de hemoglobinuria y hemoglobina libre en plasma o por una reacción grave con hipotensión, shock y disfunción renal.

Enfoque terapéutico

El tratamiento es de sostén de acuerdo al tipo de manifestación.

Prevención

Deben existir procedimientos escritos sobre cómo proceder y debe monitorearse que sean cumplidos por todo el personal que interviene en los procesos de obtención, procesamiento, almacenamiento y administración de los componentes.

4.10. Hipotermia

Etiología/Fisiopatología

Se debe a la infusión rápida de grandes volúmenes de sangre. Si se realiza a través de catéteres centrales intracavitarios, se aumenta el riesgo cardiovascular.

Signos y síntomas

La hipotermia aumenta la toxicidad cardíaca de la hipo e hipercalcemia, y puede causar arritmias ventriculares. Puede causar también alteraciones de la hemostasia.

Enfoque terapéutico

Tratamiento clínico de las complicaciones cardiovasculares.

Prevención

Las arritmias producidas por la hipotermia pueden evitarse retirando el catéter de la aurícula. Los efectos se suprimen reduciendo la velocidad de infusión y/o utilizando calentadores específicos, validados y provistos por el Servicio de Hemoterapia, que permiten el control de la temperatura de la sangre dentro de límites establecidos. No debe utilizarse ningún otro medio para calentar la sangre debido a que el aumento excesivo de temperatura puede causar hemólisis con consecuencias fatales.

4.11. Embolia Gaseosa

Etiología/ Fisiopatología

La embolia gaseosa puede deberse a la administración de sangre a presión en un sistema abierto o el ingreso de aire cuando se cambian las bolsas o tubuladuras, o durante la recuperación intraoperatoria de sangre. El volumen estimado de aire necesario para producir una reacción va desde 10 a 200 mL.

Signos/síntomas

Disnea, ortopnea, tos, cianosis, taquicardia, dolor precordial, shock.

Enfoque terapéutico:

Las manifestaciones suelen atenuarse al colocar al paciente decúbito lateral izquierdo, con la cabeza hacia abajo, para desplazar las burbujas de aire.

COMPLICACIONES METABÓLICAS

Son generalmente secundarias a una transfusión masiva e incluyen la hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica e hipo o hiperkalemia.

4.12. Toxicidad por citrato

Etiología/ Fisiopatología

El citrato de sodio presente en los componentes de la sangre, se une al calcio iónico y al magnesio circulante en la sangre del paciente transfundido. La hipocalcemia y/o hipomagnesemia se produce cuando se administran volúmenes considerables de plasma fresco congelado, sangre entera o plaquetas, cuando éstos se infunden

a más de 100 mL por minuto o se reemplaza > 1.5 de la volemia. Los pacientes más susceptibles son aquellos con hepatopatía y los neonatos sometidos a exanguinotransfusión, quienes tienen además una capacidad limitada para metabolizar el citrato.

Signos/síntomas

Parestesia, tetania, arritmias y paro cardíaco.

Enfoque terapéutico

En casos graves se debe realizar una infusión lenta de calcio.

No debe administrarse a través de la vía de acceso usada para la transfusión porque induce a coagulación.

Prevenición

En pacientes que reciben transfusiones masivas o presentan hepatopatías graves, la medición del calcio iónico puede resultar útil para guiar el tratamiento de reemplazo.

4.13. Hiperkalemia

Etiología/Fisiopatología

Durante el período de almacenamiento y más aún luego de la irradiación de las unidades de CGR, el potasio se acumula en el plasma sobrenadante. La hiperkalemia podría resultar una complicación en las siguientes situaciones: pacientes neonatos prematuros durante la cirugía cardiovascular o la exanguinotransfusión, pacientes con insuficiencia renal con alto requerimiento transfusional o en situaciones de transfusión masiva (reemplazo de una volemia en el transcurso de 24 horas o del 50% del volumen circulante en 3 horas o menos).

En los pacientes con función renal y hepática normal no representa un problema debido a que el potasio rápidamente se distribuye en las células y se excreta.

Signos/síntomas

Náuseas, diarrea, debilidad muscular, parálisis flácida, bradicardia, arritmias.

Enfoque terapéutico

Las medidas para normalizar las alteraciones electrolíticas estarán de acuerdo a los resultados de los datos del laboratorio y el estado clínico del paciente. En pacientes con riesgo de presentar hiperkalemia se pueden administrar CGR lavados.

Reacciones transfusionales tardías

4.14. Sobrecarga de hierro

Etiología/ Fisiopatología

Cada unidad de glóbulos rojos contiene aproximadamente 200 mg de hierro. Los pacientes con requerimiento crónico de transfusiones de glóbulos rojos (pacientes con diagnóstico de Talasemia Mayor, drepanocitosis, aplasia, mielodisplasias, anemia de Blackfan Diamond) presentan acumulación del hierro en diferentes órganos tales como hígado, corazón y glándulas endocrinas.

Signos/síntomas

La acumulación de hierro en los tejidos puede ocasionar cirrosis, cardiomiopatías, diabetes mellitus, hipogonadismo, detención del crecimiento e hipocalcemia.

Enfoque terapéutico

El tratamiento de elección es el uso de quelantes de hierro en forma concomitante con la terapia transfusional.

Prevención

Con el fin de ampliar el intervalo entre transfusiones de glóbulos rojos en pacientes con diagnóstico de Talasemia Mayor, con requerimiento transfusional elevado, se recomienda utilizar unidades de CGR de corta edad (48 a 72 horas de extraídas).

Uso de quelantes del hierro

4.15. Aloinmunización a antígenos eritrocitarios

Etiología/ Fisiopatología

Se debe a la aparición de anticuerpos en el receptor contra antígenos eritrocitarios a los que había estado expuesto previamente, debido a transfusiones o embarazo y se manifiesta semanas o meses después de la transfusión.

Signos y síntomas

En la mayoría de los casos la reacción es silente y sólo se manifiesta como un hallazgo al realizar las pruebas pre transfusionales requeridas ante la solicitud de una nueva transfusión o a las que se realizan durante un nuevo embarazo cuando los anticuerpos fueron consecuencia de un embarazo previo. En algunos pacientes, la combinación de títulos altos de anticuerpos sumado al volumen de glóbulos rojos transfundidos, ocasiona hemólisis extravascular que se manifiesta con fiebre, ictericia leve y hemoglobina en descenso o ausencia del aumento de Hb/Hto esperado luego de la transfusión.

Enfoque terapéutico

Casi nunca requiere tratamiento específico pero se debe hacer seguimiento de la función renal y evaluar posibles alteraciones de la coagulación.

Prevención

Las futuras transfusiones para el paciente que ha desarrollado el aloanticuerpo deberán carecer del antígeno responsable de la respuesta inmune. La prevención de la aloinmunización en pacientes con alto requerimiento transfusional (pacientes con Talasemia Mayor, Esferocitosis) está basada en la selección de componentes con determinados sistemas antigénicos idénticos entre receptor y donante para ser transfundidos.

4.16. Enfermedad Injerto *versus* huésped asociada a la transfusión (EIVH AT)

Etiología/ Fisiopatología

Es una complicación debida a que los linfocitos del donante (provenientes de componentes celulares) proliferan y reaccionan contra los tejidos del receptor.

Signos/síntomas

Se observa casi con exclusividad en pacientes inmunocomprometidos. Rara vez puede ocurrir en receptores inmunocompetentes que reciben sangre de familiares consanguíneos. Es una reacción con muy alta tasa de mortalidad.

Se presenta con fiebre, dermatitis, diarrea, falla hepática y aplasia de médula ósea. Los síntomas aparecen generalmente 8 a 10 días posteriores a la transfusión.

Enfoque terapéutico

No existe un tratamiento efectivo para la EIVH AT, razón por la cual la prevención es crítica.

Prevención

El único método para prevenir EIVH AT por transfusión es la irradiación, exponiendo a los componentes celulares a una fuente de irradiación gamma con el fin de anular la capacidad de proliferación de linfocitos.

Existe una población de pacientes en riesgo de desarrollar EIVH AT transfusional y es en éstos en los que está indicada la irradiación de los componentes celulares que se transfunden.

4.17. Púrpura post transfusional

Etiología/ Fisiopatología

Es una complicación rara y es debida a una trombocitopenia severa de aparición súbita que aparece 5 a 10 días luego de una transfusión, en pacientes con antecedentes gestacionales o de transfusiones previas. Se debe a la destrucción de las plaquetas por la presencia, en el paciente, de un anticuerpo que reacciona contra un antígeno plaquetario (generalmente en un paciente carente del antígeno denominado HPA-1a).

Signos/síntomas

Plaquetopenia severa (recuento de plaquetas inferior a 10000/ μ L), con o sin anemia o manifestaciones hemorrágicas.

Suele ser un cuadro autolimitado, con recuperación completa, en menos de 21 días.

Enfoque terapéutico

La terapia de primera elección es el uso de Gammaglobulina Humana Endovenosa (400-500 mg/Kg/día) durante 10 días. El recambio plasmático terapéutico solo está indicado en pacientes que no responden a la gammaglobulina.

Otras estrategias utilizadas son los corticoesteroides (Prednisona 2 mg/Kg/ día) y la esplenectomía.

4.18. Refractoriedad plaquetaria

Diagnóstico

Cuando el médico tratante sospecha que se encuentra ante un caso de refractoriedad debe comunicarlo al servicio de Hemoterapia para que éste realice el diagnóstico de la misma, mediante la programación de una

transfusión de plaquetas con un número medido de plaquetas en el componente y el seguimiento del resultado de esa transfusión.

Este diagnóstico se hace relacionando: el recuento de plaquetas del paciente inmediatamente antes y después de la transfusión (entre 15 minutos a 24 horas después), el recuento de plaquetas de la unidad o unidades transfundidas y la superficie corporal del paciente, lo que da, mediante una fórmula que relaciona estos parámetros entre sí el Incremento Corregido (IC). El IC es el aumento del recuento de plaquetas en un microlitro de sangre después que el paciente es transfundido con 1×10^{11} plaquetas por metro cuadrado de superficie corporal.

Se considera que un paciente es refractario cuando su IC es $< 7,5 \times 10^9/L$. Las causas de la refractariedad plaquetaria pueden ser inmunológicas (aloinmunización a antígenos HLA o a antígenos plaquetarios específicos) o no inmunológicas (hiperesplenismo, fiebre, infección, uso concomitante de drogas, coagulación intravascular diseminada).

El estudio de refractariedad plaquetaria lo hará siempre el médico especialista en Hemoterapia, el que está entrenado para hacer ese cálculo. Las indicaciones que emerjan del resultado de ese estudio dependerán de la causa de la refractariedad y en cada caso el especialista en Hemoterapia interactuará con el médico tratante para tomar la decisión más adecuada.

Cuando se trata de Refractariedad Inmunológica puede deberse a anticuerpos del sistema HLA o a anticuerpos específicos contra antígenos de las plaquetas.

Las plaquetas también poseen antígenos del sistema ABO en su superficie pero no es indicación suspender una transfusión de plaquetas por no disponer de plaquetas del grupo ABO del paciente, sin embargo cuando estamos frente a una refractariedad plaquetaria se debe seleccionar siempre un componente ABO idéntico.

Abordaje terapéutico

- Tratamiento de la condición clínica subyacente a la refractariedad.
- Transfusión de plaquetas HLA compatibles, si se constata que se debe a una aloinmunización HLA
- Transfusión de plaquetas de donante múltiple considerando la posibilidad de aumentar la dosis de plaquetas por acto transfusional.

Este enfoque se realiza intentando ofrecer unidades con diferente constitución antigénica.

4.19 Infecciones transmisibles por transfusión (ITT)

La gran mayoría de las infecciones transmisibles por transfusión se encuentran dentro de los tres grupos siguientes: viral, bacteriano o parasitario. No hay duda que la mayor parte de los profesionales tienen una idea general sobre el riesgo de adquirir un VIH o una Hepatitis viral a través de una transfusión sanguínea, sin embargo es muy probable que no estén completamente informados de todos los riesgos infecciosos que potencialmente encierra una transfusión.

En los últimos 20 años, con posterioridad a la pandemia del SIDA, se han tomado más medidas para la seguridad sanguínea que en toda la historia previa de la transfusión, lo cual la ha convertido en, quizás, una de las intervenciones médicas más seguras en los países desarrollados. Datos publicados en el Manual Técnico de la AABB, en su última edición del año 2005 muestran que el riesgo de adquirir una infección por el VIH es de 1: 1.400.000 - 1: 2.400.000; el de transmitir Hepatitis B es de 1: 58.000 - 1: 147.000; el de transmitir Hepatitis C es de 1: 872.000 - 1.700.000. La posibilidad de transfundir un concentrado de plaquetas contaminado con bacterias es de 1: 2000 - 1: 4000. Estos datos no pueden aplicarse a nuestra realidad transfusional, por varias razones, entre las cuales se encuentran:

1. En primer lugar nuestros donantes de sangre son, en gran proporción, de reposición o familiares los que, la mayoría de las veces, donan sangre sólo una vez. Por consiguiente, no es posible su seguimiento, lo cual permitiría estudiar la incidencia de infecciones transmisibles por transfusión en esos donantes de sangre. Como consecuencia de ello no es posible calcular el riesgo residual de una transfusión de sangre una vez realizadas todas las pruebas biológicas de rutina.
2. Por otro lado es sabido que el carácter no altruista de la donación hace que el producto sea menos seguro, lo cual se evidencia por la mayor prevalencia de marcadores de ITT en donantes de reposición o familiares comparándola con la de los voluntarios y, en nuestro país, a pesar que se realizan ingentes esfuerzos para cambiar el patrón de donante familiar en donante altruista, eso no se ha logrado aún y es probable que deban implementarse nuevas medidas para lograrlo. La más importante es la inversión presupuestaria para incorporar los equipos especializados en captación de donantes en los bancos de sangre para alcanzar ese cambio.

En nuestro país, como en la mayoría de los de la región de Latinoamérica se tamiza la sangre para descartar los siguientes marcadores:

Virales

- Anticuerpos contra el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)
- Antígeno P24 del virus de la Inmunodeficiencia Humana
- Anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (VHC)
- Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (VHB)
- Anticuerpos contra el Core del virus de la Hepatitis B (HBc)
- Anticuerpos contra el virus Linfotrópico T Humano I y II (HTLV I y II)

Bacterianos

- Anticuerpos contra el *Treponema pallidum* agente etiológico de la Sífilis
- Anticuerpos contra la *Brucella sp.*, agente etiológico de la Brucelosis

Parasitarios

- Anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi*, agente de la Enfermedad de Chagas
- En las áreas endémicas podría estar indicado realizar tamizaje para la detección del *Plasmodium sp.* o bien tomar medidas para excluir los donantes con alto riesgo de estar infectados

Sin embargo, es muy importante señalar que en otras regiones o países, se han descrito otros agentes infecciosos asociados a transfusiones de sangre y sus componentes.

En los países tropicales como los del área del Caribe, Brasil y Paraguay, existe riesgo de transmisión de Malaria a través de la transfusión de componentes de la sangre y en los últimos años se sumó el Dengue como agente transmisible. En algunos de estos países han incorporado, en el cuestionario realizado a los donantes, preguntas referidas a la exposición al Dengue, esta constituye una infección emergente a ser tenida en cuenta en relación a las transfusiones por su presencia en nuestro país.

Asimismo, desde el año 2000 en los EEUU se ha presentado una epidemia estacional veraniega, la Enfermedad del Virus del Oeste del Nilo, una infección transmitida por la picadura de un mosquito, que puede alcanzar diversos grados de gravedad y que puede ser transmitida por la transfusión de sangre, de hecho se han comunicado varios casos de infección seguida de muerte por transmisión transfusional. La presencia de este virus fue comunicada en nuestro país en equinos.

Han sido ampliamente descritos como potenciales agentes transmisibles por transfusión, el Parvovirus B19, el Citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein Barr (EBV), los Herpes virus como el HHV 6 y 8, los flavivirus que producen la enfermedad de Kumlinge, el virus de la fiebre del colorado, etc.

Priones

En la última década los bancos de sangre se vieron sacudidos por la aparición en el Reino Unido de un nuevo emergente: CJDv (variante de Creutzfeld-Jacob) cuya potencialidad de ser transmisible por la transfusión de sangre fue evidenciada recientemente.

Entre las infecciones producidas por agentes parasitarios a través de la transfusión de sangre podemos citar: la Babesiosis producida por la *Babesia microti*, un parásito intraeritrocitario, de la que se comunicaron más de 50 casos de transmisión transfusional en EEUU, y la Ehrlichiosis, producida por el *Anaplasma phagocytophilum*, de la cual se comunicó un caso producido por transfusión. En los últimos años apareció en los EEUU una infección parasitaria, la leishmaniasis, previamente no reconocida en los EEUU, que fue descrita entre los veteranos de las dos guerras en Irak, lo cual ha generado mucha preocupación sobre su potencial transmisión transfusional. La leishmaniasis es endémica en nuestro país.

Finalmente, cuando se produjo en el año 2003 la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) la OMS tomó medidas para evaluar y prevenir su transmisión por transfusión de componentes, analizando la permanencia del virus en los pacientes durante el período de incubación y la recuperación, lo que permitió definir que todo afectado por SARS debía evitar donar sangre hasta transcurrir 3 semanas después de la infección aguda clínica. En la actualidad, debido a la amenaza de Gripe Aviar, los bancos de sangre europeos y de los EE.UU. han diseñado un Plan de Contingencia para responder a las necesidades y medidas preventivas necesarias para garantizar el abastecimiento y la seguridad biológica de la sangre a transfundir en caso de que se desatara la epidemia.

Otro de los riesgos infecciosos poco reconocido hasta hace poco tiempo es la bacteriemia producida por la contaminación de los componentes durante su producción, principalmente los concentrados de plaquetas, porque deben ser conservados a temperatura ambiente para mantener la función plaquetaria. Entre las bacterias encontradas en contaminación de componentes podemos mencionar: *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*.

Esta breve reseña va dirigida a resaltar las características de la sangre como las de un producto biológico, que debe ser considerado un medicamento, lo que implica que debe estar sujeta a buenas prácticas de manufactura y cuyo riesgo en el uso terapéutico no es CERO.

Por el contrario, la necesidad de generar políticas, procesos y procedimientos que mejoren su calidad exige una tarea permanente que contempla varias actividades, entre las cuales está la búsqueda constante de evidencia científica que justifique su utilización y la necesidad de contemplar las Guías de Uso Clínico Apropiado para prescribir las transfusiones.

5. Alternativas farmacológicas a la transfusión

5.1. Corrección de la anemia con Sulfato Ferroso, Acido Fólico, Vitamina B12

Antes de transfundir a un paciente hemodinámicamente estable se deben buscar las causas de anemia y corregirlas. El tratamiento de la anemia con Sulfato Ferroso, Acido fólico y/o Vitamina B12, una vez que se ha investigado e identificado la causa, es esencial para evitar o disminuir el requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos.

Anemia ferropénica: El diagnóstico se realiza por la disminución en el hematocrito, la hemo-globina, el volumen corpuscular medio (VCM), los niveles de ferritina y la ferremia con el aumento concomitante de la transferrina debido a que aumenta la capacidad de fijar hierro. En el frotis de sangre se observan glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos.

Se debe realizar el diagnóstico temprano y proceder a realizar el tratamiento específico de aquellas condiciones que predisponen al desarrollo de la anemia (parasitosis, desnutrición, infecciones crónicas). Si se tratara de un paciente prequirúrgico para una intervención electiva corresponde posponer la cirugía.

5.2. Eritropoyetina

La eritropoyetina humana recombinante (EPO) estimula la maduración de las células progenitoras eritroides de la médula ósea en respuesta a la hipoxia tisular e indirectamente a la anemia.

Dado que su acción comienza a evidenciarse varios días luego de la aplicación, no es efectiva en situaciones de pérdida aguda de sangre. Para elevar el nivel de hemoglobina requiere una adecuada reserva de Fe.

El tratamiento con EPO ha demostrado resultados diversos en distintas patologías que cursan con anemia. Es efectiva en enfermedad renal crónica, pacientes con VIH y en pacientes con cáncer.

Por otra parte el tratamiento con EPO hace más eficaz la recolección pre operatoria de sangre autóloga y estimula la recuperación temprana del Hto en el período post operatorio inmediato, sin embargo la costo efectividad del uso de EPO en esta circunstancia ha sido cuestionada. En pacientes Testigos de Jehová su uso permite la realización de intervenciones quirúrgicas, respetando los valores de esos pacientes.

El uso de Epo en neonatos:

Se realizaron numerosos estudios multicéntricos prospectivos con el propósito de evaluar si el uso de EPO podría reducir las transfusiones en los neonatos enfermos. No hay hasta el momento suficiente evidencia para establecer el uso de EPO en neonatos prematuros que son los que tienen mayor requerimiento transfusional.

5.3. Desmopresina (DDAVP)

Es un análogo sintético de la vasopresina sin actividad vasopresora significativa. Su mecanismo de acción está relacionado con la liberación de los depósitos endógenos de FvW de alto peso molecular, del endotelio vascular, que participa en la adhesión y formación ulterior del tapón plaquetario. El fundamento de su utilización en pacientes con Hemofilia A o Enfermedad de von Willebrand se basa en que, la administración de DDAVP (0.3µg/Kg) produce un incremento del factor VIII y del factor von Willebrand promoviendo el proceso de la hemostasia. Las concentraciones plasmáticas de los mencionados factores alcanzan 2 ó 4 veces el valor basal luego de la administración intravenosa o subcutánea de la droga. La acción sobre el FvW tiene lugar en menos de 30 minutos y persiste durante 4 a 6 horas.

La DDAVP ha demostrado ser efectiva en situaciones de alteración de la función plaquetaria (uremia, cirrosis, defectos plaquetarios primarios y síndromes mielodisplásicos).

Un meta- análisis que analiza datos de 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (que incluyen 1295 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y a otro tipo de cirugías) afirma que no hay evidencia científica provista por esos trabajos que sostenga que el uso de la DDAVP es útil para disminuir la exposición a sangre alogeneica en pacientes que no tengan desórdenes congénitos de la hemostasia.

5.4. Aprotinina

La aprotinina es una droga antifibrinolítica que, mediante la acción inhibitoria sobre la enzima serino proteasa inhibe la síntesis de plasmina, tripsina y calicreína. Su uso está indicado para la prevención y tratamiento de alteraciones de la hemostasia asociados a estados pro fibrinolíticos, y para mitigar la disfunción plaquetaria secundaria al uso de bomba de circulación extracorpórea en cirugías cardiovasculares.

Los efectos adversos incluyen reacciones de hipersensibilidad (0,3% a 0,6%) de los pacientes que se exponen por segunda vez a la droga, trombosis venosas y aumento del riesgo miocárdico para el infarto.

Un meta-análisis publicado en 2006, que analiza 12 ensayos aleatorizados y controlados que incluyen a 623 pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular, concluye que el uso de aprotinina reduce en 33% la proporción de pacientes que reciben transfusiones de sangre durante la cirugía cardiovascular. Sin embargo su uso no tiene un efecto significativo en el volumen total trasfundido ni en el débito de sangre por el tubo de drenaje. Los autores asumen la baja calidad metodológica de los estudios analizados y la ausencia de umbrales definidos de Hto/ Hb para decidir la transfusión.

Son inconsistentes los resultados en relación a la eficacia de su uso en cirugías hepáticas y ortopédicas.

5.5. Factor VII activado de origen recombinante (rFVIIa)

El factor VII activado de origen recombinante ejerce su mecanismo de acción estimulando la formación de trombina sobre las plaquetas activadas y acumuladas en el sitio de sangrado.

Hay un creciente número de publicaciones científicas que sugieren que este fármaco, que fue inicialmente utilizado para el tratamiento de pacientes con hemofilia, podría ser efectivo para el control del sangrado en contextos específicos como el trauma, obstetricia y cirugía en pacientes con anormalidades adquiridas de la coagulación y con hemorragias severas.

Asimismo se ha explorado su uso para la reducción del sangrado perioperatorio en pacientes sin coagulopatías, no habiéndose demostrado su eficacia en 3 de los 4 ensayos clínicos controlados realizados

Es necesario el desarrollo de mas estudios, usando puntos finales significativos que permitan evaluar su eficacia y las dosis óptimas de esta droga.

5.6. Análogos de la lisina

Este grupo de drogas incluyen el ácido epsilon amino caproico (EACA) y el ácido tranexámico (TxA). Son derivados sintéticos del aminoácido lisina e inhiben la fibrinolisis.

En cirugía cardiovascular el ácido epsilon amino caproico no ha demostrado ser efectivo en relación a la disminución del requerimiento de transfusiones de CGR.

Asimismo, un meta análisis de 15 ensayos aleatorizados concluye que el uso de ácido tranexámico disminuye la tasa de exposición a sangre alogeneica en un 29%, en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

El ácido tranexámico también ha sido estudiado en trasplante hepático y cirugía ortopédica, con buenos resultados.

6. El consentimiento informado para la transfusión

Procedimiento para su realización

6.1. Introducción

El consentimiento informado es el proceso mediante el cual un paciente o un familiar responsable de su cuidado, adecuadamente informado por el médico, acepta o no, someterse a determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos, en función de sus propios valores.

La necesidad de este consentimiento surge del reconocimiento de la importancia que tiene para los pacientes y familiares el poder participar en el proceso de toma de decisiones que le afectan, para lo que es fundamental la información.

Para que el consentimiento sea un proceso efectivo la información brindada al paciente deberá ser clara, precisa y contemplar los siguientes aspectos:

- Secuencia general de los pasos de la transfusión (el motivo de la indicación de la transfusión, la obtención de una muestra pre transfusional, la necesidad de contar con una vía endovenosa).
- Los beneficios de la transfusión (mejorar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, prevenir o controlar una hemorragia, etc.)

- Los posibles riesgos asociados a la transfusión (qué podría suceder durante o después de la transfusión: complicaciones inmunológicas, infecciosas y otras).
- Descripción de los síntomas o signos que pudieran aparecer como manifestación de una reacción adversa asociada a la transfusión de manera que el paciente o su responsable estén alerta y puedan comunicar oportunamente a un médico cualquier cambio. Evitar ser demasiado exhaustivo en la descripción de los síntomas.

Como resultado del proceso del consentimiento informado el paciente o su familiar responsable debería:

- Entender porqué el médico recomienda la intervención.
- Conocer los riesgos y los beneficios asociados a la transfusión.
- Aprender las posibles consecuencias de no recibir la transfusión recomendada.
- Habérsele dado la oportunidad de hacer preguntas para aclarar sus dudas.
- Dar el consentimiento para recibir la transfusión

6.2. Método

6.2.1 Responsables

El responsable del procedimiento es el médico que indica la transfusión. En caso que se trate de un paciente que va a ser sometido a una cirugía programada, el procedimiento será llevado a cabo durante la consulta pre quirúrgica, dependiendo de la probabilidad de requerir transfusiones en relación al tipo de cirugía que se le efectuará y a condiciones de posibilidad de sangrado propias del paciente. Se podrá usar como guía, la que cada Servicio de Hemoterapia confecciona y que incluye la clasificación de los procedimientos quirúrgicos según la probabilidad de requerir transfusiones.

En el momento de la administración un profesional médico o de enfermería deberá verificar la presencia del consentimiento completo en la Historia Clínica del paciente.

6.2.2 Desarrollo

- Leer junto con el familiar responsable del paciente cada uno de los puntos del consentimiento.
- Informar en forma breve y concisa acerca de los puntos contenidos en el consentimiento
- Aclarar las dudas que surjan de la información brindada.
- Marcar lo que corresponda en el formulario.
- Hacer firmar el consentimiento.
- Archivar el consentimiento en la Historia Clínica del Paciente

6.2.3 Frecuencia

El consentimiento informado debe realizarse la primera vez que recibe una transfusión o por períodos de tratamiento en pacientes crónicos.

6.2.4 En la emergencia

En situaciones de emergencia debe realizarse la transfusión y luego se debe obtener el consentimiento.

Si el paciente o el representante legal se niega a firmar el consentimiento, evaluar el caso en particular y decidir efectuar o no la transfusión.

7. Consideraciones para pacientes Testigos de Jehová

Pacientes con objeciones religiosas a la transfusión de sangre y medicina sin sangre.

“En una sociedad plural el grado en que los deseos, los valores y las creencias afectan la decisión sobre el cuidado de la salud (en relación al aborto, la clonación terapéutica, las terapias con células madre o troncales, la quimioterapia agresiva en las fases terminales de una enfermedad) varía entre los diferentes pacientes”¹²⁵

La Academia de Pediatría de los EEUU, dedica un artículo¹²¹ a la investigación de los efectos de la espiritualidad y la religión en los niños y adolescentes, analizando los efectos positivos y negativos de ellos, y también

el impacto de las creencias de los proveedores de salud en los pacientes. El respeto por la participación del paciente en las decisiones terapéuticas es tal vez la gran respuesta a todas las inquietudes en este sentido, ya que no solo cubre los aspectos religiosos sino todo el bagaje cultural e ideológico de las personas sobre el valor de la vida.

En la Argentina existe jurisprudencia que apoya el derecho de los pacientes adultos Testigos de Jehová o cualquier paciente que así lo considere por su convicción, religiosa o no, a tomar la decisión de rechazar la transfusión de sangre aunque su vida corra peligro.

En el caso de los menores de edad el médico tiene derecho a solicitar la intervención judicial para poder indicar las transfusiones en esos pacientes.

Es ampliamente conocida la objeción de conciencia de los pacientes Testigos de Jehová para recibir transfusiones de sangre, esta negación, que en los últimos 50 años, ha significado grandes desafíos y la muerte prematura de muchos pacientes, constituye para nosotros - los médicos responsables de las transfusiones, los médicos hematólogos, los pediatras, los cirujanos y los anestesiólogos - un serio problema a resolver frente a cada caso que se presenta. Pero cada paciente Testigo de Jehová es también una oportunidad para tomar decisiones que - la discusión entre los intereses de los pacientes, el objetivo del tratamiento, las alternativas a él, los riesgos inmediatos y mediatos de tratar o no tratar (con sangre), el análisis de las normativas legales que rigen los actos médicos y la posición de las instituciones de salud y los médicos - sinteticen un acuerdo que beneficie al paciente en su salud integral.

El rol de las guías de uso clínico apropiado es fundamental en esta instancia. Es fundamental que las instituciones de salud implementen procedimientos operativos a seguir desde el ingreso del paciente, describiendo los pasos que deben observarse en su atención.

En el año 2000 la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB), el America's Blood Centers (ABC) y la American Red Cross (AMR) publicaron una circular sobre la sangre humana y los componentes de la sangre.¹²³ En esa circular se establece que los médicos deben estar familiarizados con las alternativas a la transfusión de sangre y esto no es sólo para tratar a los TJ, sino también para poder abordar situaciones en las que la sangre no está disponible¹²⁴ o es escasa, como en las catástrofes, las epidemias (durante las cuales no se cuenta con donantes), el trauma grave, la falta de unidades compatibles para receptores con anticuerpos, etc.

Las alternativas utilizadas son: hierro, eritropoyetina, hemodilución aguda normovolémica (HAN) manteniendo flujo continuo de la sangre, recuperación intraoperatoria de sangre (RIO), desmopresina (DDAVP), maniobras quirúrgicas específicas, equipamiento quirúrgico especial, etc. Los transportadores artificiales de oxígeno fallaron hasta el presente en convertirse en verdaderos sustitutos de la sangre, sin embargo la investigación y los desarrollos en ese campo son acelerados.

8. Procedimientos de sangre autóloga

Para mayor información ver Capítulo 5.

Predepósito de sangre (PDL)

El Servicio de Hemoterapia o Banco de Sangre recibe la propuesta de colecta de sangre autóloga, el paciente es atendido por el médico del Servicio.

Se informa al paciente (adultos) o a sus padres (pediatría) sobre el procedimiento, sus objetivos, su fundamento, se muestra en que consiste y se explican los posibles riesgos de la extracción y la conservación de la sangre.

Se evalúa al paciente:

- Examen físico y pruebas de laboratorio: peso, temperatura corporal, tensión arterial, frecuencia y características del pulso; hemoglobina
- Se analiza el tipo de cirugía, sus tiempos y tipo de abordaje además de la pérdida estimada

Finalmente, si el médico especialista considera que el paciente es elegible para el protocolo se les solicita la firma del un *consentimiento informado*.

Se programa el número de extracciones necesarias, de acuerdo al volumen de pérdida estimado. El intervalo entre las extracciones es de 4 a 7 días.

La terapéutica de suplemento con hierro oral (Sulfato Ferroso de 6 - 10 mg/Kg./día) se inicia el día que se decide que se hará el predepósito. En los cuadros de pérdida de sangre (la extracción preoperatoria funciona como una pérdida) los individuos normales han mostrado tener dificultades para proveer suficiente hierro para sostener una eritropoyesis que sea tres veces mayor que la basal, por ello el suplemento es esencial para el éxito del predepósito.

La extracción es realizada por personal técnico previa evaluación clínica y de laboratorio. El Hto previo a cada nueva extracción debe ser igual o mayor a 34 %. El volumen de las extracciones puede ser del 10% de la

volemia y no debe exceder el 12 %. Cuando se trata de niños se realiza el cálculo considerando que los niños pequeños (menos de 4 años) tienen 80 mL/Kg. de peso. Los niños mayores y los adolescentes tienen una volemia de 70 mL/Kg. como los adultos. Las unidades extraídas deben etiquetarse y conservarse de acuerdo a las Normas Técnicas vigentes.

Hemodilución aguda normovolémica (HAN)

Procedimiento General:

La reposición del volumen debe realizarse en forma casi simultánea con la extracción, utilizando una proporción de 1 a 3, cuando se reponen el volumen con cristaloides, es decir que por cada mililitro de sangre extraída se reponen 3 mililitros de solución cristaloides.

Cuando se utilicen gelatinas se debe reponer en una relación de 1 a 1,5 mL. Si se utiliza Hidroxietilstarch la proporción para la reposición del volumen recomendada es de 1 mL a 1 mL.

Pasos del Procedimiento

1. Decisión de realizar el procedimiento
2. Realizar el Hto
3. Estimar el Volumen de Sangre VSE
4. Calcular el volumen a extraer aplicando la fórmula correspondiente:
$$\text{VSE} \times (\text{Hto inicial} - \text{Hto deseado}) / (\text{Hto promedio})$$
5. Si corresponde extraer un volumen menor de 400 mL de sangre, retirar el anticoagulante en forma proporcional al volumen a extraer.
6. Pesar la unidad una vez extraída asumiendo que 1 mL = 1 g
7. Las unidades extraídas deben ser rotuladas con todos los datos del paciente y la hora de extracción.
8. Mantener la normovolemia infundiendo la solución expansora que se haya elegido, cristaloides o coloides, administrada en una proporción de 3:1 o de 1:1 respectivamente.
9. Controlar la diuresis con una sonda
10. La reinfusión de las unidades debe hacerse en el orden inverso a su extracción, cuando se alcance el umbral de Hb o Hto definido.
11. La utilización de diuréticos puede estar indicada si se desea evitar el edema periférico, cuando se realizó una profunda hemodilución.

Recuperación intraoperatoria de sangre (RIOS)

Procedimiento General

La recuperación del lecho quirúrgico se debe realizar con métodos que incluyen el lavado de la sangre colectada. Los métodos que no incluyen el lavado deben ser excluidos por el riesgo que implica su uso. Existen equipos de numerosas marcas, de aspiración, colecta, lavado y filtración de sangre a una bolsa satélite (a través de filtros de micro agregados, con poros de 20 a 40 μ), especialmente diseñados para este propósito. La mayoría de ellos utiliza circuitos discontinuos en los que la sangre se colecta en un reservorio (con capacidad para coleccionar volúmenes que van de 55 mL a 375 mL, cuando se trata de niños pequeños se recomiendan los de 55 mL a 125 mL) cuando el reservorio se llena, se desencadena en forma semiautomática el resto del proceso. La sangre a infundir contiene escasas plaquetas y factores de la coagulación, a diferencia de la obtenida en la HAN.

La recuperación de la sangre puede realizarse a altas velocidades cuando la pérdida sanguínea así lo requiere; en estas circunstancias la velocidad de procesamiento puede incrementarse hasta 1000 mL/minuto. A pesar que también sería posible manejar en forma automática el procedimiento de RIOS, esto no es conveniente ya que la separación de la unidad permite la remoción de aire si existiera y la observación del componente por el operador puede impedir que se transfunda una unidad no conforme a la inspección visual. Por eso los operadores más experimentados eligen los procesamientos semiautomáticos en lugar de los automáticos. En cuanto al volumen que procesan estas máquinas, en sus inicios ha sido pensado solo para adultos, sin embargo ya hay equipos que procesan bajo volumen de sangre extracorporeal. Existe un estudio que compara el desempeño de 3 de ellos (Haemonetics Cell Saver 5, Dideco Compact y Fresenius CATS) para evaluar la capacidad de los mismos para procesar pequeñas cantidades de sangre – usando 100, 200, 300 y 400 mL de CGR vencidos - reconstituídos a un Hto de 30% en Ringer Lactato.¹²⁸

El sistema Fresenius CATS que utiliza un procesamiento de flujo continuo, cuyos circuitos están diseñados para pequeños volúmenes con una velocidad de proceso mayor, permite coleccionar y procesar una masa celular de GR muy pequeña, resultó más satisfactorio.

9. Administración de EPO

Procedimiento General:

Antes de iniciar el tratamiento con *rHuEPO*, se deben evaluar los depósitos de ferritina y la saturación de la transferrina en sangre; si la ferritina es = 110 ng/mL ó la saturación es = 20% se debe iniciar tratamiento con hierro previo a la administración de *rHuEPO*, debiendo asociarse a la administración de *rHuEPO*, sulfato ferroso u otra sal de hierro a la dosis de 3 mg/Kg/d agregando Ácido Fólico 1 mg/d vía oral.

La dosis de la *rHuEPO* es 100-200 UI por Kg de peso por vía subcutánea 3 veces por semana.

10. Procedimiento operativo estándar para atención de pacientes TJ

10.1. Principio

Describir el procedimiento para la atención y programación de la terapéutica sanguínea necesaria en pacientes con procedimientos quirúrgicos o invasivos planificados en aquellos pacientes objetores de la transfusión de sangre y su familia, si correspondiera.

10.2. Materiales

- a) Historia Clínica del paciente.
- b) Información para consentir sobre los procedimientos que aceptan.
- c) Consentimiento Informado para aplicación de *rHuEPO*
- d) Consentimiento Informado para la realización de HAN.
- e) Consentimiento Informado para la realización de RIOS.

10.3. Método

10.3.1. Personal

- a) Técnico de Hemoterapia
- b) Médico del Servicio de Hemoterapia
- c) Médico de anestesia y médico cirujano

10.3.2. Desarrollo

10.3.2.1. Procedimiento (a modo de modelo)

- 1) Al conocer el médico de la especialidad quirúrgica que el paciente es Testigos de Jehová, debe referir el paciente al Servicio de Hemoterapia para su evaluación terapéutica
- 2) Cuando el paciente concurre al servicio revisar su historia clínica
- 3) El médico de la especialidad quirúrgica, debe haber registrado en la historia clínica del paciente que está en conocimiento que el grupo familiar es practicante de dicha religión, registrar la fecha quirúrgica programada, la pérdida sanguínea estimada y completar la totalidad de los datos requeridos acerca de las necesidades de sangre y su opinión médica sobre el caso
- 4) El médico de hemoterapia que atiende al paciente debe corroborar que todos los datos solicitados consten en la historia clínica y actualizar el hemograma para definir la conducta terapéutica
- 5) Planificar las estrategias terapéuticas no quirúrgicas necesarias para evitar y/o disminuir el uso de sangre homóloga
- 6) Una de las principales estrategias es elevar la hemoglobina a cifras que permitan la extracción de por lo menos 2 unidades en el período intra-quirúrgico.
- 7) Programar la administración de factores estimulantes (*rHuEPO*), explicar al paciente y la familia el efecto esperado de la administración de *rHuEPO* y sus efectos adversos. Solicitar la firma del Consentimiento Informado para *rHuEPO* previo a la planificación.
- 8) Interrogar a la familia acerca de antecedentes familiares de Hipertensión Arterial o trombosis y en el paciente de reacciones alérgicas, convulsiones, hipertensión arterial, epilepsia, hiperplaquetosis, tumores malignos, hemoglobinopatías o anemias de otra etiología para decidir la conducta terapéutica y para

poder evaluar la no respuesta a *rHuEPO*.

- 9) Antes de iniciar el tratamiento con *rHuEPO*, debe evaluar los depósitos de ferritina y de la saturación de la transferrina en sangre
- 10) Si la ferritina es = 110 ng/mL o la saturación es $\leq 20\%$ debe iniciar tratamiento con hierro previamente a la administración de *rHuEPO*, sulfato ferroso u otra sal de hierro a la dosis de 3 mg/Kg/d y asociar a Ácido Fólico 1 mg/d vía oral.
- 11) Se debe establecer la dosis y la frecuencia de administración pero previo a la administración de cada dosis de Eritropoyetina (*rHuEPO*) realizar los controles correspondientes.
- 12) El tratamiento con *rHuEPO* debe comenzar 2 semanas antes de la cirugía y continuarlo hasta lograr el valor de Hb pre quirúrgico deseado. Controlar que este aumento no sea mayor a 4 puntos en 2 semanas.
- 13) Si superara este valor se debe disminuir la dosis de *rHuEPO* en 25 UI/Kg y continuar su aplicación respetando este esquema. Recordar que en general el aumento del Hto, comienza a partir del 4° día en adelante y que en 7 días debería haber un aumento equivalente al aumento que produce una transfusión de CGR cada 7 días.
- 14) Si el paciente está alejado de la institución, puede indicarle este tratamiento para que lo cumpla en su ciudad de residencia.
- 15) Recordar al realizar las indicaciones médicas que la presentación es de frascos con 1000, 2000, 4000 y 10000 unidades internacionales.
- 16) Los procedimientos de HAN y/o RIOS si es que se realizan, serán efectuados en "circuito continuo"
- 17) Estos procedimientos se planificarán dependiendo de la pérdida estimada, la intensidad y rapidez del sangrado y de la volemia del paciente
- 18) Se debe entregar al paciente o su familia una copia de los consentimientos de *rHuEPO*, HAN y RIOS si lo solicitan.
- 19) Se debe mantener el contacto médico entre el servicio de transfusiones, el paciente o su familia y el equipo quirúrgico.

Lecturas recomendadas

- British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force in Collaboration with the Royal College of Nursing and the Royal College of Surgeons of England. The administration of blood and blood components and the management of transfused patients. *Transfusion Medicine* 1999; 9:227-238.
- Dzik WH. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003;43:1190-1199.
- Primer of blood administration. AABB Continuing Education Committee. Disponible al 10/01/05 en: http://www.aabb.org/Professional_Development/Computer_Assisted_Conferences/edtrain.htm
- Better blood transfusion. Level 1. Safe transfusion practice. Self directed learning pack. Effective Use of Blood Group, Scottish National Blood Transfusion Service 2003.
- Michlig C, Vu DH, Vasserfallen JB, ET.AL. Three years of hemovigilance in a general University Hospital. *Transfusion Med.* 2003;13:63-72.
- Moore BS, Foss MA. Ordering blood for the wrong patient. Getting inside the minds of ordering physicians. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1337-1339.
- Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000;320:768-70.
- Lawton R, Parker D. Barriers to incident reporting in a healthcare system. *Qual Saf Health Care* 2002;11:15-18.
- Callum JL, Kaplan HS, Merkley LL, et.al. Reporting of near-miss events for transfusion medicine: improving transfusion safety. *Transfusion* 2001;41:1204-1211.
- Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-69.
- Myhre BA, McRuer D. Human error - a significant cause of transfusion mortality. *Transfusion* 2000;40:879-885.
- Whitsett CF, Robichaux MG. Assessment of blood administration procedures: problems identified by direct observation and administrative incident reporting. *Transfusion* 2001;41:581-586.
- Manual Técnico de la AABB 15ª Edición. 1999, American Association of Blood Banks, AABB Press.
- Pertrides M, Satck G. Practical Guide to Transfusion Medicine. AABB Press, Bethesda, Maryland, 2001.
- Popovsky M, editor. Transfusion reactions, 2nd Ed. Arlington, VA: AABB Press; 2001.
- Perrota PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Reviews*. 2001;15: 69-83.
- Glodman M, Jong-Hoon L, Blajchman MA, Skin antisepsis and initial aliquot diversion in Brecher ME editor, Bacterial and Parasitic Contamination of Blood Components, Bethesda, MD: AABB Press, 2003.
- Yomtovian R, Palavecino E, Bacterial contamination of blood components-History and Epidemiology in Brecher ME editor, Bacterial and Parasitic Contamination of Blood Components, Bethesda, MD: AABB Press, 2003.
- Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003: 575-89.
- Blajchman MA, Goldman M, Baeza F. Improving the bacteriological safety of platelet transfusions. *Transfus Med Rev.* 2004 ;18 (1): 11-24.
- Yomtovian R. Bacterial contamination of blood: lessons from the past and road map for the future. *Transfusion.* 2004; 44: 450-60.
- Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev.* 2003 17(4): 252-62.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003 15; 101(2): 454-62
- Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury, a review. *CHEST* 2004; 126:249-258.

- Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. *Transfus Med* 2000 10(3):199-206.
- Platelet transfusions in children: results of a randomized, prospective, crossover trial of plasma removal and a prospective audit of WBC reduction. *Transfusion*. 2002 42(6):753-8.
- Cyr M, Eastlund T, Blais C Jr, Rouleau JL, Adam A. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion* 2001 41(1):136-50.
- Cyr M, Hume HA, Champagne M, Sweeney JD, Blais C Jr, Gervais N, Adam A. Anomaly of the des-Arg9-bradykinin metabolism associated with severe hypotensive reactions during blood transfusions: a preliminary study. *Transfusion* 1999 39(10):1084-8.
- Saguier MC, Góngora GN, Houriet S, Reybau JF, Blejer JL, Galli, AC, Salamone HJ Seroprevalencia en donantes voluntarios de sangre. *Revista Argentina de Transfusión*. Vol XXIX 2003; Supl: 38.
- Fidelización de Donantes. Montes A, Ganza E, Kuperman S, del Pozo A. X Coloquio Internacional sobre reclutamiento de donantes de sangre voluntarios no remunerados. Santiago de Chile. 20-24 de marzo de 2006.
- Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001886.
- Maier RF, et al The effect of epoetin beta on need for transfusion in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 1994;330: 918-23
- Meyer MP, et al, Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994;93:918-23
- KiM, et al. Recombinant erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95;1-8.
- Ohls RK, ET AL. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2001; 108:934-42.
- Vamvakas EC, Strauss RG. Meta analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusion in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41:406-15.
- Armstrong WS, Smedira NG, Heupler FA, Hoeltge GA, Mawhorter SD, Sudheendra V, Gordon SM A case of fatal West Nile virus meningoencephalitis associated with receipt of blood transfusions after open heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Aug;76(2):605-7.
- Investigation of blood transfusion recipients with West Nile virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Sep 13;51(36):823
- Sibbald B. UK patient first to contract vCJD via blood transfusion. *CMAJ*. 2004 Mar 30;170(7):1087.
- Gabriel A, Schmuñis GA, F Zicker F, Segura EL, del Pozo A. Transfusion-transmitted infections diseases in Argentina, 1997 through 1997, *Transfusion* Vol. 40, pg 1048-1053
- Remesar MC, del Pozo AE, Pittis MG, Mangano AM, Sen L, Briones L. Transmission of HTLV-I by kidney transplant *Transfusion*. 1421-1421
- AM Mangano, Remesar M, A del Pozo A, Sen L Human T Lymphotropic Virus Types I y II Proviral sequences in Argentinian Blood Donors with Indeterminate Western Blot Patterns. *Journal of Medical Virology* (2004)74: 323-327
- Torres Felio A, Bonduel M, Sciuccati G, del Pozo A, Roldán A, Ciaccio M, Orazi V, Fano V, Ozuna B, Lejarraga H, Sackman Muriel F. B Talasemia Maor en la Argentina, *Medicina* (Buenos Aires) 2002; 62: 124-134
- Pincock S. Government confirms second case of vCJD transmitted by blood transfusion. *BMJ*. 2004 Jul 31;329(7460):251.
- Dodd RY Bovine spongiform encephalopathy, variant CJD, and blood transfusion: beeper madness?. *Transfusion*. 2004 May;44(5):628-30
- Bacterial and Parasitic contamination of Blood Components, AABB Press, Mark Brecher 2003
- Bethencourt MC, Komar DB; Tello C, Hepner M, Montes AM, Abatemarco V, del Pozo AE; „Autotransfusión con pre depósito en cirugía Pediátrica Electiva%” Jornadas Multidisciplinarias del Htal. de Pediatría Prof. Dr. JP Garrahan, Actas de las Jornadas PP 87 1990
- Bethencourt MC, del Pozo AE, Transfusión Autóloga en Cirugía Pediátrica; *Medicina Infantil*, Vol VII N° 3 Setiembre 2000. del Pozo AE, Martin H, Rodríguez S, Stelmazewski E, Solana J, Piedra L, Jagou M, Landry L y Busso N; Normatización del Uso de Sangre y sus Componentes en un Hospital Pediátrico, Jornadas Multidisciplinarias del Htal de Pediatría Prof Dr. JP Garrahan, Actas del Congreso PP40 1990
- Remesar M, Blejer J, Saguier C, Ferraro L, del Pozo A, Salamone H. Anti-Trypanosoma cruzi (T. cruzi) screening in blood donors. 52nd Annual Meeting of the American Association of Blood Banks. San Francisco, California. Noviembre, 1999
- Kuperman S, del Pozo AE. Results of the Event Reporting Program. Experience in Argentina. *Transfusion* 2004;44S:181A
- Kuperman S, Virgilio S, Bethencourt C, Magaldi G, del Pozo A. Resultados de un Programa de Comunicación de Eventos. *Revista Argentina de Transfusión* 2003; Vol XXIX S:76.
- Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, deMol BJM, Briet E, Buller HR. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354(9194):1940-7.
- Mannucci PM. Drug Therapy: Hemostatic Drugs. *New England Journal of Medicine* 1998;339(4):245-53.
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
- Lavee J, Savion N, Smolinsky A, et al Platelet protection by aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study. *Ann Thorac Surg* 1992;53:477-8
- Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, et al Aprotinin therapy in cardiac operations: a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg* 1993;55:971-6.
- Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, Richter JA. High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1,784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:324-7.
- Parolari A, Antona C, Gerometta P, et al The effect of "high dose" aprotinin and other factors on bleeding and revisions for bleeding in adult coronary and valve operations: an analysis of 2190 patients during a five-year period (1987-1991). *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:77-82.
- Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev* 1998;12: 206-25.
- Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-7.
- Arnold DM, Fergusson DA, Chan AK Avoiding Transfusions in Children Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials of Aprotinin. *Anesth Analg* 2006;102:731-7

- Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anaesth.* 2006 Jun; 53 (6 Suppl): S21-9
- Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 1131-6.
- Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766-73.
- Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 29-34.
- Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85: 1043-8.
- Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, Cogswell M, Hurst G, Ramsay KJ. Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 85: 281-5.
- Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84: 839-44.
- Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003; 90: 596-9.
- Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45: 1302-7.
- Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 727-32.
- Ghorashian S, Hunt BJ. "Off-license" use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004; 18: 245-59.
- Dutton RP, McCunn M, Hyder M, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57: 709-19.
- Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P. Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG* 2004; 111: 284-7.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al; NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59: 8-15; discussion 15-8.

Manual técnico

15^a EDICION
2007

American Association of Blood Banks



Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología

