Volumen 18 (2); 2006

SETS

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea

Nº 60

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea

En Portada

La hemoterapia y el doping

Tolerancia cero en el deporte

El dopaje, es la ingestión de sustancias que provocan un aumento artificial del rendimiento deportivo, pero acaba desestabilizando las funciones fisiológicas del organismo en detrimento de la salud del deportista. El deporte promueve la salud física y mental y para ello tiene que avalar el conjunto de valores éticos, morales, pedagógicos y humanistas. Está claro, que el dopaje se opone a la propia esencia y filosofía del deporte.

Esta filosofía, se ignora cuando se utilizan sustancias tóxicas que colocan en desigualdad de posibilidades competitivas a los deportistas. Por ese motivo, el Comité Olímpico Internacional (COI) ha solicitado a sus organismos, su apoyo para evitar la proliferación de esta práctica nociva. Para combatir esta lacra, el COI ha publicado una lista de sustancias prohibidas y ha desarrollado un programa de detección de drogas y competencias para detener el uso de las mismas.

Los atletas, incapaces de aceptar sus limitaciones físicas y mentales, siempre han buscado alguna forma artificial de superar sus posibilidades naturales. En ese empeño, han utilizado diversos métodos alimenticios y medicamentos, no siempre lícitos, precursores del dopaje. Hay muchos antecedentes históricos. Una de las primeras referencias la brinda un cuadro chino que muestra un emperador masticando una rama de ephedra. La mitología nórdica cuenta que sus legendarios bersekers aumentaban su fuerza combativa mediante la bufotenina, extraída del hongo amanita muscaria. Cronistas de la Grecia clásica narran que los fondistas, saltadores y luchadores participantes de los Juegos Olímpicos recurrían a ingestiones de extractos de plantas, extirpaciones del bazo y otros medios para mejorar el rendimiento. En la era precolombina, los incas mascaban hojas de coca en sus ritos y luchas. Más recientemente, la cafeína es usada desde 1805 en natación, atletismo y ciclismo, donde se registra el primer caso mortal documentado, el ciclista galés Linton, que fallece en 1866 durante la carrera París-Burdeos por tomar estupefacientes. En 1960, aumentan tanto los casos de doping que las federaciones y asociaciones reglamentan el control antidopaje.

El deportista o los que le rodean buscan aumentar su fuerza y masa muscular, su capacidad cardiaca, concentración, calmar la fatiga, incluso la provocada por su entrenamiento. En definitiva, usa el doping para obtener el triunfo o para conseguirlo con menor esfuerzo.
Sabemos que hoy en día, el deporte es cada vez menos deporte y más espectáculo. Los deportistas están patrocinados por importantes empresas, a veces internacionales, que ponen mucho dinero en los bolsillos de los atletas para conseguir unos buenos resultados comerciales. En ese caso, lo importante no es el esfuerzo personal sino los minutos que la televisión enfoca al deportista que luce la marca comercial en su gorra, coulotte, camiseta o zapatillas. El ciclismo, no es una excepción y en los últimos años hemos visto aparecer los ciclistas llamados “globeros” especializados en chupar cámara. Se trata de hacer una escapada cuando conectan las cámaras de televisión aunque sepan de antemano que este esfuerzo inútil no le llevará a ninguna parte. ¿El deporte es así? No, simplemente que intereses comerciales ajenos al deporte lo están prostituyendo.

En esta conspiración maldita, están salpicados ciclistas, responsables deportivos, entrenadores, médicos, fisioterapeutas, empresas de marketing y casas comerciales. Nosotros, como espectadores ávidos de nuevas proezas, y consumidores potenciales de los productos que anuncian, también aportamos nuestra dosis de culpa, el que esté libre que tire la primera piedra. Siempre paga el último eslabón de la cadena, probablemente la víctima, el ciclista, pero hay un lúgubre y perverso entramado de encubridores, traficantes, inductores, recetas falsas, laboratorios clandestinos y trucos para pasar los

Dirección:

Eduardo Muñiz-Díaz

Equipo de Redacción:

E Aranburu

M Lozano

C Martín-Vega

I Prat

J Rodríguez-Villanueva

I Romón

M A Vesga

Colaboran en este número:

M Algora (Madrid)

V Aran y col. (Badalona, Barcelona)

E Aramburu (Pamplona)

M Corral (Salamanca)

A Ester (Badalona, Barcelona)

JR Grifols y col. (Badalona, Barcelona)

J López Barneo (Sevilla)

M Lozano (Barcelona)

C Martín-Vega (Barcelona)

E Muñiz-Diaz (Barcelona)

I Prat (Málaga)

C Sanz (Barcelona)

Edita:

SETS

Sociedad Española

de Transfusión Sanguínea

Apartado de Correos 40078

28080 Madrid

E-mail: s.e.t.s@terra.es

Imprime:

Texto y Color 65, s.l.

tc@textocolor.com

Depósito Legal: B46.283/99

EN PORTADA

La hemoterapia y el doping 1

ARTÍCULOS

Reacciones anafilácticas desencadenadas por la transfusión de hemoderivados 4

Mitos y realidades de la investigación con células madre 9

Clasificación de los antígenos eritrocitarios 14

Medicina basada en la Evidencia: Lectura críticva de la Literatura Científica.

Validez interna de un estudio (II) 20

ENFERMERÍA

La detección del casi incidente y su repercusión en medicina transfusional 24

LA TRANSFUSIÓN, AYER

La promoción de la donación, orígenes y evolución 26

INFORMES

La Junta informa 28

Acuerdos de la Reunión del Comité Técnico de Directores de Centros de Transfusión y Bancos de Sangre (22/marzo/2006) 28

Acuerdo entre el Comité de Acreditación en Transfusión (CAT), la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Joint Accreditation Committee of ISHAGE Europe and EBMT (JACIE) . . .30

Becas de matriculación para cursos de la SETS 32

Necrólogica. Dr. Scott Murphy. 1936-2006 33

Necrólogica. Robert RA Coombs. 1921-2006 33

HEMEROTECA

Hemeroteca 34

NORMAS DE PUBLICACIÓN 36

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN DE LA SETS 38

AGENDA 39

controles que hacen el trabajo más sucio sin apenas mancharse. Todos los que intervienen en la cadena del dopaje son responsables por acción o por omisión.

Tal es el escándalo, que la relación de sustancias prohibidas se tiene que actualizar constantemente por aquello de hecha la ley hecha la trampa.

Dentro de la relación de sustancias prohibidas, en la Sección III de Métodos de dopaje, en su apartado 1.1 se define como dopaje sanguíneo la administración de sangre, de transportadores artificiales de oxígeno o de productos que contengan hematíes.

La Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), debe defender y defiende los valores éticos y morales de nuestra especialidad, pero también los valores científicos y técnicos de la transfusión en cualquiera de sus modalidades. La transfusión, está regulada por ley, y muy regulada por cierto. La autotransfusión también lo está. Conocemos sus beneficios y sus riesgos, sus indicaciones, su regulación, cuándo y cómo se debe prescribir y administrar en lo que llamamos una buena praxis. Cualquier actuación médica debe respetar estos principios, sino, no es aceptable.

La SETS no permitirá desviaciones que manchen nuestra especialidad. Nuestra misión es ayudar a sanar a los enfermos que lo necesitan, con ética y profesionalidad, lo demás es intolerable. El dopaje, es una lacra antigua contra la que lucharemos abiertamente sin ampararnos en un cobarde corporativismo. El juez dilucidará entre si se trata de un acto delictivo o no. Entretanto, prudencia y respeto, pero dejando las cosas claras. ■

Dr. I Prat / Presidente de la SETS

Reacciones anafilácticas desencadenadas por la transfusión de hemoderivados

Dra. C Sanz Marcelo / Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción

Aunque la reacción anafiláctica es una complicación infrecuente de la transfusión, su prevalencia es similar a la de la anafilaxia intraquirúrgica y su aparición obliga a adoptar unas medidas terapéuticas urgentes.

Definición

La anafilaxia es una reacción brusca, grave y generalizada producida por la liberación de histamina y otros mediadores biológicos tras la exposición a sustancias extrañas en individuos sensibilizados.

Mecanismos implicados

1. Clásico: reacción mediada por anticuerpos IgE contra proteínas originando una reacción de hipersensibilidad de tipo I.
2. Reacción mediada por anticuerpos IgG contra conjugados de haptenos proteicos.
3. Activación del complemento o de los mastocitos y generación endógena de anafilotoxinas.
4. Existencia de anafilotoxinas, como histamina o fracciones del complemento (c3a o c5a), prefabricadas.

Etiopatogenia

1. Por exposición al latex de las bolsas de los componentes sanguíneos en individuos sensibilizados.
2. Por anti-IgA en pacientes con déficit de IgA
3. Por el óxido de etileno utilizado en la esterilización de los equipos de aféresis.
4. Presencia de anticuerpos contra la haptoglobina. Descrito sobre todo en Japón.
5. Por alergenos contra alimentos o fármacos que el donante de sangre hubiera tomado o por transferencia pasiva de anticuerpos del donante.
6. Desconocida, desgraciadamente la más frecuente.

Clínica y diagnóstico diferencial

Las formas de presentación clínicas son variadas (Tabla 1). La presencia de dificultad respiratoria o colapso cardiovascular obligan a un diagnóstico rápido y a una actuación terapéutica inmediata, pues son las causas más frecuentes de mortalidad. La urticaria y el angioedema son las manifestaciones clínicas mas frecuentes, pero pueden no aparecer de entrada o faltar en la anafilaxia rápidamente progresiva. La anafilaxia produce un gran aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite el paso de hasta el 50% del líquido intravascular hacia el espacio extravascular en menos de 10 min. Como resultado de ello, puede producirse el colapso hemodinámico con pocas o ninguna manifestaciones cutáneas o pulmonares.

Diagnóstico diferencial

Reacción hemolítica por incompatibilidad ABO:

Ante una reacción sistémica durante la transfusión de hematíes la primera sospecha diagnóstica ha de ser la de reacción hemolítica por incompatibilidad ABO. El cuadro clínico no suele ofrecer dudas en el paciente despierto (escalofríos intensos, dolor lumbar, fiebre) pero en el paciente anestesiado tan sólo la observación de hemoglobinuria y la rápida recomprobación del grupo del paciente y de las bolsas transfundidas nos darán el diagnóstico.

TRALI:

Al igual que la reacción anafiláctica se presenta con manifestaciones pulmonares, principalmente taquipnea, cianosis e hipoxemia. Pero a diferencia de ésta, en que las manifestaciones son principalmente de vías aéreas superiores (estridor, broncoespasmo), en el TRALI predominan los signos clínicos y radiológicos de edema pulmonar no cardiogénico. En muchas ocasiones se presenta fiebre, lo que es excepcional en las reacciones anafilácticas.

Contaminación bacteriana y endotoxemia:

Como en el caso de la anafilaxia grave, se caracteriza por hipotensión súbita seguida de shock a los pocos minutos de haber iniciado la transfusión. No obstante, la presencia de escalofríos y fiebre elevada ha de orientar el diagnóstico hacia la contaminación bacteriana.

Tabla 1: signos y síntomas de las reacciones anafilácticas

Cutánea	Urticaria, enrojecimiento cutáneo, prurito, rash, angioedema
Respiratoria	Sibilantes, disnea, broncespasmo, estridor.
Cardiovascular	Hipotensión, shock, pérdida de conciencia, arritmias, síncope, parada cardíaca.
Gastrointestinal	Retortijones, diarrea, vómito

Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA):
Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA pueden presentar una reacción anafilactoide tras recibir soluciones de albúmina, plasma o componentes celulares desleucocitados con ciertos filtros. La asociación temporal con la infusión junto con la ausencia de hipoxia u otros problemas pulmonares nos han de ayudar a descartar una reacción anafiláctica.

Sobrecarga circulatoria:
En niños, ancianos o pacientes con insuficiencia cardiaca conocida que presenten una insuficiencia respiratoria durante la transfusión deberá pensarse primero en la sobrecarga circulatoria. La presencia de crepitantes en la exploración y de signos de fallo cardíaco en la radiología permiten excluir la anafilaxia.

Otros motivos posibles de confusión:
Deberá descartarse también otros diagnósticos no relacionados con la transfusión capaces de producir un colapso agudo, tales como el síncope vaso-vagal, la crisis de ansiedad, infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, mastocitosis sistémica, aspiración de un cuerpo extraño, etc.

Tratamiento

El clínico ha de recordar que la anafilaxia puede progresar rápidamente desde unos síntomas iniciales leves hacia un cuadro fatal.
Las recomendaciones siguientes son las elaboradas por la Academia y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología.

Intervención inmediata:
Mantener las vías aéreas expeditas.
Administrar epinefrina. Una solución acuosa de epinefrina 1:1000 (1mg/mL) 0,2 a 0,5 mL (0,01 mg/kg en niños, máximo 0,3mg por dosis) SC cada 5 min hasta conseguir que desaparezcan las manifestaciones de anafilaxia y se normalice la presión sanguínea.

Tratamiento posterior:
- Colocar al paciente en decúbito con las piernas en alto. Esto retrasará el compromiso hemodinámico.
- Administración de oxígeno. Se deberá administrar oxígeno a los pacientes con reacción anafiláctica prolongada, a los que tenían hipoxemia o una disfunción miocárdica así como los que recibieron β agonistas inhalados como parte del tratamiento o múltiples dosis de epinefrina.
- Considerar la reposición de la volemia con soluciones de cristaloides (p.e. suero fisiológico). Pueden ser necesarios hasta 7 L, en los primeros 5 min se pueden administrar de 1 a 2 L a razón de 5 a 10 mL/kg. Conviene recordar que el Ringer lactato puede empeorar la acidosis metabólica y que el suero glucosado se extravasa rápidamente del espacio intravascular al intersticial.
- Considerar la administración de antihistamínicos H1 (difenidramina, 1 a 2 mg/kg EV) y H2 (ranitidina, 50 mg en suero glucosado al 5%, volumen total de 20 mL y administrada EV en 5 min).
- En caso de broncoespasmo resistente a la epinefrina deberá recurrirse a los β agonistas inhalados (nebulizar albuterol de 2,5 mg a 5 mg en 4 mL de solución salina y repetir si necesario)
- Cuando la hipotensión sea refractaria a la reposición de volumen y a la epinefrina deberá recurrirse a la dopamina (400mg en 500 mL de solución glucosa al 5%) a razón de 2 a 20mg/kg/min.
- Debe pensarse en administrar glucagón (1 a 5 mg (20 a 30 m/kg, dosis máxima 1 mg) administrado EV en 5 min y seguido de una infusión (5-15mg/min) cuando un tratamiento con β bloqueantes que estuviese recibiendo el paciente complicase el tratamiento.
- Considerar la administración de glucocorticoides en los pacientes con historia de anafilaxia idiopática o asma y en aquellos que tuvieron cuadros prolongados o severos de anafilaxia.

Incidencia

Los amplios estudios de hemovigilancia efectuados en los últimos años muestran resultados dispares, pues sitúan la incidencia de anafilaxia postransfusional entre el 0,03 y el 0,95 por 10.000 componentes sanguíneos transfundidos. Las diferencias se explican en gran parte por la sistemática empleada para la recogida de datos. Por ejemplo, en el estudio inglés, para sostener el diagnóstico de anafilaxia se requiere la presencia de hipotensión y de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: rash, disnea o angioedema. Probablemente el estudio que resulta de mayor interés para nosotros sea el efectuado en el país vasco, que halla una incidencia del 0,4 por 10.000 componentes sanguíneos transfundidos, pues tanto la definición de anafilaxia como el tipo de componente sanguíneo transfundido son similares a los empleados en las diferentes comunidades españolas.

Caso especial el déficit IgA. Importancia en el manejo transfusional:

El déficit de IgA es uno de los pocos diagnósticos etiopatogénicos que se pueden establecer ante una reacción anafiláctica grave.

Epidemiología

Es la inmunodeficiencia más común, con una prevalencia que varía entre 1/18.500 donantes de sangre en Japón, 1/325 en USA y entre 1/163 y 1/625 en España.
La deficiencia severa de IgA se define como aquella en que los niveles de IgA son inferiores a 0,05mg/dL.
Los pacientes con deficiencia severa pueden desarrollar anticuerpos clase-específicos mientras que los pacientes con déficits parciales desa-

rrollarían anticuerpos subclase-específicos (anti-IgA1 o anti-IgA2). Por norma general las reacciones anafilácticas se observan en pacientes con déficits absoluto de IgA aunque existe alguna publicación antigua que describe reacciones anafilácticas por anticuerpos subclase-específicos.

Incidencia:

No existen datos fiables sobre la incidencia de la anafilaxia postransfusional asociada a déficit de IgA, principalmente porque no existen unos criterios de laboratorios estandarizados ni un seguimiento analítico de la mayoría de reacciones anafilácticas referidas en la bibliografía. Hay al menos unos 40 casos publicados en la literatura de reacciones anafilácticas postransfusionales por déficit de IgA. Muchos de estos casos son anteriores a 1985 que es cuando se describió por primera vez el TRALI, por lo que es posible que algunos de esos casos correspondieran en realidad a esta última complicación. En cuanto a los estudios recientes, hay pocos que ofrezcan datos concretos en lo que se refiere al origen de la reacción anafiláctica. El estudio de hemovigilancia de Quebec, en el año 2000, refirió 16 casos de reacciones alérgicas graves y sólo una de ellas se atribuyó a anti-IgA (CH transfundidos: 138.605, unidades terapéuticas de plaquetas transfundidas: 15.975). En el país Vasco se encontraron 5 reacciones anafilácticas, ninguna de ellas por déficit de IgA, tras haber transfundido 125.752 unidades de componentes sanguíneos.

Clínica:

Es la de una reacción anafiláctica grave.

Técnicas diagnósticas:

Determinación de IgA:

El diagnóstico del déficit de IgA requiere una técnica sensible y rápida (Tabla 2). La nefelometría no alcanza la sensibilidad adecuada. Las técnicas de radioinmunodifusión y radioinmunoensayo son largas y difícilmente automatizables. La hemaglutinación es adaptable a los procesadores automáticos utilizados en banco de sangre y puede completarse en unas 4 horas. Sin embargo, requiere un procedimiento de recubrimiento de los hematíes que es bastante tedioso y puede dar resultados fálsamente positivos si en el suero existían anticuerpos anti-eritrocitarios.

Las técnicas de ELISA descritas son muy sensibles, pueden efectuarse en unas 3 horas y son adaptables a los procesadores automáticos utilizados en un banco de sangre. Por lo tanto la técnica de elección para diagnosticar el déficit de IgA en un paciente con una reacción anafiláctica sería él ELISA. Esta técnica también resulta muy útil para efectuar la búsqueda de donantes deficitarios en IgA (<0.05mg/dl) con el fin de construir paneles de donantes deficitarios.

Determinación de anti-IgA:

En la actualidad ninguna de las técnicas disponibles ofrece la suficiente fiabilidad. La hemaglutinación, que es la prueba más utilizada, resulta poco específica, pues encuentra anti-IgA en una proporción no despreciable de individuos sanos. Esta falta de especificidad ha llevado a que no se recomiende la búsqueda de anti-IgA en una situación de urgencia y a que el diagnóstico se base simplemente en el hallazgo de déficit de IgA en la muestra pre-transfusional. Existen otras técnicas para determinar anti-IgA, como la citometría de flujo pero no se han aplicado al estudio de las reacciones anafilácticas.

Recientemente se ha descrito una técnica de aglutinación en gel que obtiene resultados muy prometedores. Es una técnica rápida, sin falsos positivos y capaz de detectar anti-IgA de elevado título. Se necesitaría algún estudio más que la validara.

Actitud en las siguientes transfusiones:

Una reacción anafiláctica en un paciente que es deficitario en IgA obliga a transfundir componentes sanguíneos procedentes de donantes deficitarios en IgA. Este es un recurso escaso pero existen paneles de donantes deficitarios en IgA tanto en España como en otros países europeos. En el caso de no disponer de éste recurso, para la transfusión de hematíes y plaquetas existen protocolos validados para la eliminación del plasma mediante lavado, lo que podría ser suficiente para la mayoría de los casos, aunque resulte engorroso. En el caso de la transfusión de plasma es imprescindible recurrir a donantes deficitarios en IgA. En el Hospital Clínico de Barcelona se disponía de un panel de 47 donantes deficitarios en IgA al que se recurrió en diversas ocasiones, destacando la provisión de 6 litros de plasma para una paciente con anti-IgA, sometida a trasplante hepático en Italia.

Hay que vigilar el contenido en IgA de otros hemoderivados, como las inmunoglobulinas, los concentrados de factores de la coagulación y la albúmina, pues pueden contener IgA en cantidad suficiente como para desencadenar una reacción adversa. En el caso de las inmunoglobulinas

Tabla 2

Prueba	Sensibilidad	Duración
Inmunodifusión radial	0,5 – 5 mg/dL	14 – 48 h
Nefelometría	0,2 – 50 mg/dL	< 1 h
PHAI	0,05 – 0,5 mg/dL	3 – 5 h
Radioinmunoensayo	0,0002 – 0,002 mg/dL	< 24 h
ELISA	0,005 – 0,05 mg/dL	3 – 6 h

CHIRON | BLOOD TESTING

Procleix® TIGRIS® System

más sencillo y seguro

CHIRON IBERIA, S.L. - Edificio Dublín - Parque Empresarial San Fernando - 28831 Madrid
Teléfono: +34 91 656 95 49 - Fax: +34 91 373 17 85

existen preparaciones con bajo contenido de IgA (GammagardS/DIGIV 5 percent; Baxter Healthcare Corp., Glendale; CA) y el grupo de Salama ha publicado recientemente un trabajo en el que describen la adsorción ex-vivo de las inmunoglobulinas a administrar con plasma autólogo, bloqueando así la aparición de efectos indeseables.

Conclusiones:

Las reacciones anafilácticas tras la transfusión de componentes sanguíneos son una complicación poco frecuente que obliga a una actuación médica urgente. Sería deseable tener valores de incidencia reales para ajustar los recursos necesarios. Y sobre todo resulta fundamental reconocer a los individuos deficitarios en IgA afín de poder realizar el soporte transfusional de forma adecuada. ■

Referencias

1. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. Curr Opin Hematol: 2003;10:419-423.
2. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, and Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J. Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523.
3. Robillard P, Karl Itaj N. Les incidents/accidents transfusionnels signalés au système d´hémovigilance du Quebec en 2000 et 2001. Février 2004.
4. Unité d´Hémovigilance de l´Agence française du sang (afssaps). Rapport annuel 2003 Hémovigilance
5. Syainsby D, Davison K. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) annual report 2001-2002.
6. Ibarra A. Informe de Hemovigilancia del año 2002 en el país vasco. Boletín de la SETS 2003;49:17.
7. Vasallo RR. Review:IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratoy diagnosis, incidence, and supply of IgA deficient products. Immunohematology 2004;20(4):226-233.
8. Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. Blood 1997;15; 90(2):893.
9. Sanz C, Freire C, Ordinas A, Pereira A. An enzyme linked immunoassorbent assay to screen blood donors for IgA deficiency: Haematol 1999;84:887-890.
10. Sandler SG. How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction.Transfusion 2006;46:10-13.
11. Lilic D and, Sewell WA. IgA deficiency: what we should- or should not- be doing. J Clin Pathol 2001:54:337-338.

Compomat® G4

Instrumento automático para la preparación de componentes sanguíneos

- Alta eficacia en el procesamiento de componentes sanguíneos
- Calidad óptima y estandarizada
- Instrumento totalmente automático
- Adquisición de datos integrada
- Contribuye al cumplimiento de la normativa GMP

Fresenius NPBI Transfusion Technology

A.MENARINI diagnostics

Vía Trajana, 15 - 08930 San Adrián (Barcelona) Tel. 93 314 60 11
Fax. 93 278 02 15 - Tel. Pedidos: 902 301 293
Tel. Serv. Asist. Clientes: 902 301 445 - ht`p://www.menarinidiag.es

Mitos y realidades de la investigación con células madre*

J López Barneo / Catedrático de Fisiología y Jefe de Servicio. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla. Sevilla.

** Reproducción con permiso del autor del artículo apaecido en "Revista de Libros" 2005; 101, mayo: 20-23.*

La investigación con células madre, la posible aplicabilidad médica de éstas y las implicaciones éticas y religiosas que todo ello conlleva han sido asuntos de actualidad en nuestro país y objeto de una cobertura mediática amplia durante los últimos años. Estos temas, también han captado la atención del gran público de otros países occidentales y han sido comentados en las páginas de opinión de las revistas científicas más prestigiosas. En España la "cuestión células madre" ha alcanzado un clímax especial pues del debate social saltó, inesperadamente, a la arena política. Hemos asistido, y participado, en multitud de actos y manifestaciones protagonizados por políticos, científicos, asociaciones de enfermos, sociólogos, bioéticos, o periodistas, y, por tanto, parecería que el tema está "trillado" y contemplado desde todos sus ángulos. Sin embargo, y paradójicamente, no creo que en los ambientes científicos e intelectuales se haya producido con la suficiente extensión el análisis riguroso, documentado, sosegado y ajeno al impacto mediático, que el asunto posiblemente requiere. Como consecuencia, la sociedad española que intuitiva y mayoritariamente apoya la investigación con células madre, permanece, al menos en la medida que personalmente puedo detectar, esencialmente desinformada, o como mínimo poco informada. Este artículo, que escribo por encargo de la Revista de Libros, pretende sumarse a la discusión de esta materia controvertida, una vez que ha desaparecido cualquier justificación para que las opiniones personales tengan ningún tipo de connotación o trascendencia política. Conocedor de la importancia que tiene la información correcta para que las personas puedan opinar y actuar con libertad, intento contribuir con mi análisis a la divulgación del estado actual y las perspectivas futuras de la investigación que se realiza sobre terapia celular y, en particular, con células madre. Desearía que, además de informar a los posibles lectores, este artículo estimulase el interés de éstos por la investigación biomédica.

¿Qué son las células madre?

En sentido estricto las **células madre o troncales** (de "stem cells" en inglés) son aquellas que derivan del embrión en sus estadios iniciales. Una vez que el espermatozoide fecunda el ovulo, creando la primera célula con dotación genética completa (el cigoto), las sucesivas divisiones celulares que ocurren durante los primeros días del embarazo dan lugar a células hijas o **blastómeros**, dispuestas en una especie de mora (mórula). Cuando la fecundación se realiza *in vitro* (mezclando espermatozoides con óvulos en una placa de cultivo) se seleccionan varios embriones en fase de mórula para transferirlos al útero de la madre. Los embriones restantes se pueden almacenar congelados para su posible uso posterior. En la mayoría de los países donde la fecundación *in vitro* es legal, no se permite la transferencia a la madre de embriones que lleven congelados varios años (cuatro o cinco normalmente), por lo que este procedimiento genera embriones sobrantes que o se destruyen o se usan para la investigación. Los blastómeros que derivan directamente del cigoto tienen en principio la capacidad de generar por sí mismos un nuevo ser. De hecho, los gemelos idénticos derivan cada uno de blastómeros que se independizaron y formaron mórulas diferentes. **Las células madre embrionarias no son blastómeros**, sino que se obtienen de una fase posterior del desarrollo. Cuando un embrión obtenido *in vitro* se mantiene en cultivo, en pocos días la mórula se organiza en una estructura esférica llamada **blastocisto**. En el blastocisto ya ha ocurrido una primera diferenciación celular debido a que unas pocas células forman la cubierta externa que recubre a la esfera (de donde derivaría la placenta en caso de encontrarse en el útero materno) mientras que otras se mantienen agrupadas formando la masa celular interna (de donde proceden los tejidos fetales). Las células de la masa celular interna se **denominan células madre embrionarias** porque se pueden extraer fácilmente del blastocisto y puestas en placas de cultivo se autorenuevan (o multiplican) de forma acelerada y en condiciones adecuadas pueden diferenciarse a todos los tipos distintos de células de tejidos adultos, es decir son **pluripotentes**. Dado que de cada blastocisto se extraen sólo unas pocas decenas o centenares de células madre embrionarias, el primer paso a dar con ellas es multiplicarlas en condiciones que faciliten al máximo su capacidad proliferativa y eviten su maduración hacia células más diferenciadas. De este modo se crean **líneas de células madre embrionarias** que pueden mantenerse congeladas de forma indefinida y usarse cuando convenga. Las células madre embrionarias obtenidas de la forma indicada no tienen capacidad de generar un nuevo ser, pero

tratadas de forma adecuada sí pueden diferenciarse hacia los tejidos deseados (como por ejemplo, células del sistema nervioso o productoras de insulina, músculo cardiaco y hueso). La obtención de líneas de células madre es un procedimiento que, aunque tiene por el momento una eficiencia no demasiado alta, es relativamente sencillo, por lo que se podrían generar muchas de ellas a partir de los embriones congelados (que se estima en varias decenas de miles en España) existentes en las clínicas de fecundación *in vitro*. Aunque es difícil hacer predicción alguna en este campo, es muy probable que muchos de los embriones se hayan congelado en condiciones inadecuadas y que sus células estén muertas o dañadas. Parece, por tanto, aconsejable que los programas de investigación en células madre embrionarias cuenten con la donación permanente de nuevos embriones sobrantes de la fecundación *in vitro*. Las líneas de células madre embrionarias de animales comunes de laboratorio (ratones generalmente) se utilizan desde hace años de forma rutinaria en todos los centros de investigación y se intercambian entre ellos de forma fácil y segura. Las primeras líneas de células madre embrionarias humanas con capacidad para diferenciarse en tejidos adultos se describieron hace solamente 7-8 años (1,2). Actualmente, tanto la producción de nuevas **líneas de células madre embrionarias humanas** como el intercambio de las mismas está regulado por leyes específicas en los diferentes países.

Un segundo tipo de células con capacidad de autorenovación y potencialidad para generar nuevos tejidos son las llamadas **células madre adultas o células madre específicas de tejido**. Se sabe desde hace décadas que en numerosos órganos de nuestro cuerpo existen poblaciones celulares que conservan la capacidad de autorenovarse y, en determinadas circunstancias, madurar hacia nuevas células adultas. El ejemplo paradigmático de las células madre adultas son las de la médula ósea. Aquí se encuentran las "células madre hematopoyéticas", de las que derivan todas las células de la sangre (los glóbulos rojos, las plaquetas y los diferentes subtipos de glóbulos blancos), y las "células madre mesenquimales", de donde pueden derivar, además, otros tejidos (3). También existen células madre adultas en tejidos con alta capacidad de crecimiento o regeneración como el epitelio intestinal, la piel o el hígado. En contraste con las creencias previas, se ha descubierto recientemente una pequeña dotación de células madre adultas incluso en el cerebro humano. La idea más aceptada actualmente, aunque todavía con base científica débil, es que posiblemente en todos los órganos de nuestro cuerpo existan células madre o progenitoras responsables de la capacidad de regeneración (mayor o menor) de los mismos. Se desconoce por el momento la verdadera **pluripotencialidad** de las células madre adultas. Las células madre mesenquimales mencionadas anteriormente están siendo objeto de estudio de forma especialmente intensa porque en determinadas condiciones experimentales pueden convertirse en células de otros tejidos (como neuronas o músculo cardiaco). La verdadera potencialidad terapéutica de éstas células está, por el momento, sometida a debate.

La terapia celular y las células madre embrionarias

Aunque la existencia de células madre embrionarias se conoce desde los inicios de la embriología moderna hace más de 100 años, el interés científico reciente por ellas se debe, fundamentalmente, a su posible aplicabilidad en **terapia celular**. Existen numerosas enfermedades que cursan con muerte de células específicas, producida por causas genéticas, degenerativas o traumáticas. Por ejemplo, casi todos los síntomas de la enfermedad de Parkinson se deben a la muerte de neuronas localizadas en una zona del cerebro denominada sustancia negra y a la falta del producto (la dopamina) que ellas producen. Igualmente, algunos tipos de diabetes se deben a la ausencia de células pancreáticas productoras de insulina. En los infartos cerebrales o del miocardio la muerte celular correspondiente se produce por falta de riego sanguíneo a regiones específicas del cerebro o el corazón y en las lesiones medulares la destrucción tisular es consecuencia de un traumatismo. Uno de los objetivos más ambiciosos de la medicina moderna es tratar estas enfermedades mediante la producción y/o administración de nuevas células que lleven a cabo las funciones de las células destruidas o que ayuden a la regeneración parcial o total de las células lesionadas. Aunque la terapia celular se ha ensayado con éxito en algunas patologías, como por ejemplo en pacientes parkinsonianos, su uso clínico está todavía restringido a unos pocos estudios piloto. Para la mayoría de los enfermos potencialmente beneficiarios de la terapia celular, ésta es sólo una opción que podría materializarse en el futuro pero que en este momento ha de considerarse como en **estadio de investigación preclínica**. Una de las limitaciones más importantes de la terapia celular es la disponibilidad de células que ejecuten las funciones deseadas y que puedan administrarse a los enfermos con niveles de seguridad aceptables. Por su potencialidad para producir cualquier tipo de tejidos, las células madre embrionarias proporcionan, en principio, una fuente inagotable de material para uso en trasplantes celulares terapéuticos. Por ello la diferenciación de células madre embrionarias a células adultas es una de las líneas de vanguardia de la investigación actual. En algunos modelos animales de enfermedades neurológicas o cardiacas el implante de células madre embrionarias ha producido mejorías en la sintomatología muy apreciables. Igualmente, se ha descrito que el trasplante de células madre embrionarias productoras de insulina mejora los síntomas de la diabetes experimental.

Junto a los avances prometedores ocurridos en la investigación con células madre embrionarias, en los ambientes científicos más serios predomina una actitud cauta, e incluso escéptica, sobre la aplicabilidad de las mismas en terapia celular humana. Es indiscutible que los éxitos de la medicina actual derivan de

la labor realizada previamente en laboratorios de investigación, sin embargo son los científicos quienes saben mejor que nadie que la traslación de los resultados científicos a la práctica médica es un camino pavimentado de fracasos y decepciones. El agudo ensayo titulado "Lost in translation", aparecido recientemente en la revista Nature (4), debe servir de freno a la euforia prematura sobre el efecto curativo de la terapia con células madre. Indudablemente, la mejor receta para una traslación con posibilidades de éxito es la **investigación de calidad**. Se conoce todavía muy poco sobre los mecanismos moleculares que determinan la diferenciación temprana de las células madre embrionarias y su estabilidad a medio y largo plazo. No se puede descartar, por el momento, que las células madre embrionarias supuestamente diferenciadas *in vitro* puedan iniciar un proceso de proliferación una vez implantadas y produzcan procesos tumorales. El uso clínico rutinario de las células madre embrionarias requerirá bien la modificación de algunos caracteres genéticos de las mismas para evitar el rechazo inmunológico o la **clonación terapéutica**. Independientemente de los aspectos éticos (ver más abajo), existen numerosos interrogantes metodológicos por responder tales como las consecuencias de la eliminación de los antígenos celulares de superficie o la factibilidad y rentabilidad médica de la clonación terapéutica. Este último procedimiento implica la obtención de óvulos a los que, tras extraer su propio núcleo, se transfiere el núcleo de una célula somática conteniendo los genes del donante. Este método de reprogramación nuclear, que aunque con baja eficiencia ha funcionado en algunos mamíferos e incluso en el hombre (5), proporciona blastocistos con células madre embrionarias de características genéticas casi identificas a las del individuo donante del núcleo celular. Aunque las posibilidades que ofrecen estas células clónicas son enormes, la terapia basada en la administración de células madre embrionarias exógenas diferenciadas *in vitro* parece, en principio, indicada sólo en enfermedades con lesiones muy localizadas (como por ejemplo la enfermedad de Parkinson o la diabetes). Es por el momento difícil imaginar cómo los implantes neuronales podrán suplir las deficiencias en enfermos como los de Alzheimer, con lesiones cerebrales muy amplias, en los que además de reemplazar las células degeneradas es necesario reestablecer la delicada red de conexiones interneuronales de las que depende el control motor o la memoria.

Aplicaciones biotecnológicas de las células madre embrionarias

La terapia celular fundamentada en las células madre embrionarias no es la panacea de la medicina del siglo XXI y es obvio que las expectativas generadas en algunos casos no se corresponden con el conocimiento científico disponible. No obstante, hay razones fundadas para que la investigación con células madre embrionarias tenga un carácter prioritario en el sistema de investigación y desarrollo español. El análisis de la diferenciación temprana de las células madre embrionarias aportará un conocimiento científico básico que, independientemente de su utilidad en terapia celular, servirá para conocer mejor procesos patológicos como el envejecimiento o el cáncer. Además, a partir de las líneas de células madre embrionarias se podrán generar **modelos celulares de enfermedades humanas** que actualmente no son factibles. Una aplicabilidad adicional de las células madre embrionarias, en mi opinión posiblemente la más interesante, es que facilitará los estudios *in vitro* de **farmacogenética humana** una vez se disponga de grandes bancos de líneas celulares representativas de las diferentes poblaciones. Esto permitirá estudiar cómo las células responden a los fármacos según su perfil genético, lo que previsiblemente hará más barato y eficiente la generación de nuevos medicamentos.

Las células madre adultas y la medicina regenerativa

En paralelo a los avances en la investigación con células madre embrionarias, el interés por la posible aplicabilidad clínica de las células madre adultas también ha incrementado en los últimos años. En el contexto de la terapia celular, las células madre adultas podrían tener algunas ventajas sobre las embrionarias por su mayor estabilidad y, al menos hasta que se desarrolle la clonación terapéutica, porque hacen factible la realización de autotrasplantes, evitando numerosos problemas técnicos, entre los que destaca el rechazo inmunitario. La existencia de células madre adultas en la sangre es lo que ha permitido realizar, desde hace décadas, los trasplantes de medula ósea a los pacientes con leucemia. Actualmente se investiga sobre la capacidad de células madre del cerebro para producir *in vitro* diferentes tipos de neuronas adultas, o de las células progenitoras en otras localizaciones para diferenciarse en tejido conectivo, óseo o pancreático. Sin embargo, el conocimiento sobre estos tipos celulares es muy fragmentario. Por ejemplo, aunque en el intestino humano disponemos de una población particularmente activa de células madre, de las que derivan diariamente decenas de millones de células epiteliales nuevas, todavía no sabemos cómo aislarlas y mantenerlas en cultivo de forma estable. Como se comentó anteriormente, un tipo celular que ha recibido atención especial por su potencial terapéutico son las células madre mesenquimales de la médula ósea (3). Estas células parecen tener una pluripotencialidad muy acusada, siendo capaces de diferenciarse *in vitro* a células de la sangre y a neuronas, células musculares cardiacas o tejido hepático. También se ha descrito que las células mesenquimales pueden producir otros linajes celulares *in vivo*. En mujeres leucémicas que han sido tratadas con trasplante de médula ósea de un varón (cuyas células contienen el cromosoma Y) y que al fallecer fueron sometidas a autopsia, se encontraron células de diferentes órganos (corazon, hígado o incluso cerebro) que contenían el cromosoma Y. Algunos autores interpretan este hecho como confirmatorio de la **transdiferenciación** (generación de células de un tejido a par-

tir de células madre de otro tejido diferente) de células madre mesenquimales del varón donante en células diferenciadas en los órganos de la mujer receptora (6). Sin embargo, otros investigadores explican estas observaciones simplemente por la **fusión de las células trasplantadas** con las células del receptor (7). En paralelo a estas investigaciones se han realizado estudios piloto en varios países (entre ellos España) con el objetivo de estimular la regeneración del tejido cardiaco con células madre mesenquimales en pacientes que han sufrido infarto de miocardio. El mecanismo de acción de estos trasplantes se desconoce, y si bien los resultados, aunque discretos, han sido alentadores en algunos casos, en otros han producido efectos indeseables importantes.

Entre las líneas de investigación sobre medicina regenerativa más activas destaca el uso de células madre del sistema nervioso adulto para producir neuronas o células gliales que sinteticen factores neurotróficos. Estos podrían usarse para proteger a las neuronas lesionadas o estimular la regeneración de fibras nerviosas dañadas. Dentro de las enfermedades que podrían ser tratadas con este tipo de tecnologías están las lesiones medulares o la esclerosis múltiple. Finalmente, la existencia de células madre en el cerebro adulto, especialmente en zonas como el hipocampo relacionadas con la memoria témporo-espacial, permite especular con la posibilidad de activación de las células madre adultas, de forma que den lugar no sólo a nuevas células sino al reestablecimiento de los circuitos neuronales defectuosos.

La investigación con células madre embrionarias y adultas ofrece posibilidades muy atractivas por su aplicabilidad a diferentes campos y, por tanto, debe ser apoyada de forma decidida y sin reservas. Sin embargo, el desarrollo de la medicina regenerativa no podrá ocurrir fuera de un sistema de investigación biomédica propio y de calidad que lo permita. En mi experiencia, los programas de terapia celular creíbles necesitan de la cooperación estrecha entre la mejor investigación básica y servicios clínicos de excelencia. El apoyo a instituciones capaces de ofertar estos medios es indudablemente la forma adecuada de potenciar la medicina regenerativa en nuestro país.

Células madre, bioética y religión: ¿retorno al pasado?

La investigación con células madre embrionarias, como otras facetas de la ciencia o la técnica actuales, tiene aspectos éticos no desdeñables. Además, el debate sobre el uso científico y terapéutico de células madre embrionarias está teñido de connotaciones religiosas; para unos imprescindibles y para otros indeseables. A pesar de que, en palabras del Papa Juan Pablo II "la Fe nunca debe entrar en conflicto con la razón", la realidad es que el principio del derecho a la vida, incluso en la fase embrionaria inicial, defendido a ultranza por la religión católica, choca con otro anhelo fundamental del ser humano como es la lucha contra el sufrimiento y la enfermedad. Parece que, como en el pasado con Galileo o Darwin, reaparece la **tensión entre la Fe y la Ciencia**. Es importante destacar, no obstante, que en lo concerniente al debate teológico sobre el origen de la vida humana, **las posiciones de las diferentes religiones son variables**. Para la mayoría de los judíos o los musulmanes, el embrión solo alcanza la naturaleza humana varias semanas tras la fecundación, una vez que adopta una forma parecida a la del hombre. De hecho, dos países religiosamente muy ortodoxos como Israel o Irán han bendecido la investigación con embriones humanos. Como los católicos, algunas sectas hindúes sitúan en la concepción el origen de la vida, mientras que los budistas consideran la clonación terapéutica como una saludable "reencarnación de la vida", en armonía con sus creencias más genuinas. En los foros donde se discute sobre bioética, las diferentes posiciones, muy influenciadas por las creencias religiosas, varían entre los que niegan rotundamente cualquier manipulación del embrión humano a los fervientes defensores de la clonación terapéutica. Después de años de debate, las Naciones Unidas elaboraron hace unos meses una declaración de "compromiso", no vinculante, que para satisfacer a todos insta a los estados miembros a que en sus respectivas legislaciones sobre el uso de embriones y la clonación terapéutica se respete la "dignidad humana". Sí existe un acuerdo unánime en el rechazo a la clonación reproductiva en el hombre, es decir el uso de la reprogramación nuclear para producir individuos semejantes al donante. Independientemente de los aspectos éticos y la ausencia de indicaciones médicas que la aconseje, la clonación reproductiva tiene limitaciones técnicas e incertidumbres posiblemente insuperables. Los mamíferos obtenidos hasta la fecha por reprogramación nuclear desarrollan numerosas patologías y envejecimiento precoz.

Dado que los intentos de establecer reglas éticas sobre la clonación terapéutica y el uso de células madre embrionarias humanas que trasciendan las barreras culturales y religiosas han fracasado estrepitosamente, es más que posible que el debate sobre "clonar o no clonar" continúe. En mi opinión este es solo uno de los puntos de fricción entre la Ciencia y las creencias metafísicas que aparecerán cada vez con mayor frecuencia en el futuro cercano. Paradójicamente, en España, país con claro predominio social de la religión católica, la mayoría de la población apoya la investigación con células madre. De hecho, tenemos desde hace años una legislación que con pocas restricciones reales, permite el aborto y la fecundación *in vitro*. Desde el punto de vista científico, el evento biológico más crítico en la creación de un nuevo ser es la fecundación. Sin embargo, esto no impide que en los ambientes académicos independientes y más cualificados, la opinión mayoritaria, que comparto, sea **de apoyo a la investigación con células madre embrionarias y adultas** sin otras limitaciones que las derivadas del respeto al uso del material embrionario humano y el cumplimiento de una nor-

mativa exigente en cuanto a los objetivos y la calidad de la investigación a realizar. Aunque desconozco los detalles, en esta dirección parecen orientarse las legislaciones españolas (autonómicas y del gobierno central) elaboradas hasta la fecha. Sin embargo, creo que no son aconsejables las prisas innecesarias respecto a la clonación terapéutica en el hombre. Me parece prudente esperar a conocer con detalle los efectos de las transferencia nuclear, u otros métodos de clonación, en células de mamíferos para estimar cómo de seguro será su uso en pacientes. Establecida la seguridad biológica, la clonación terapéutica debería activarse una vez que los estudios en curso con los embriones sobrantes de la fecundación *in vitro* muestren de forma suficientemente probaba la aplicabilidad de las células madre embrionarias a la terapéutica humana.

El impacto social de la investigación con células madre; la responsabilidad del científico

Los aspectos éticos, legales y científicos relacionados con la investigación con células madre embrionarias (y por extensión con las células madre adultas) tienen un impacto social importante en la mayoría de los países desarrollados debido a las expectativas "curativas" que se han generado alrededor de ellas y, sobre todo, porque (como se indicó en el apartado anterior) el uso de embriones humanos enfrenta posiciones ideológicas y religiosas distintas. En España, la "**cuestión células madre**" se ha mantenido durante los últimos dos o tres años dentro de la actualidad mediática más candente porque, además, se ha convertido en tema de fricción política. Aunque las confrontaciones políticas son legítimas y, en ocasiones, deseables, conducen inevitablemente a discursos entre los oponentes donde los aspectos ideológicos se mezclan con estrategias o servidumbres personales, alejadas de los postulados propios de la Ciencia. Junto a una absoluta (y paradójica) desinformación de la sociedad sobre el tema, la "cuestión células madre" ha puesto de manifiesto, al menos desde mi punto de vista, las **debilidades crónicas de nuestro sistema de ciencia y tecnología** (entre otras la falta de un Pacto de Estado en apoyo de la Ciencia). Sinceramente, creo que las acciones teatrales protagonizadas por algunos científicos y apoyadas por las administraciones son tristemente "cutres", por su oportunismo y porque producirán a medio plazo decepción de la sociedad y desprestigio para la Ciencia. Además, estas actitudes desincentivan a los investigadores más serios y comprometidos con el desarrollo científico de nuestro país.

Los comentarios relativos a la "socialización" del debate sobre la investigación con células madre embrionarias obligan a la reflexión, aunque sea preliminar, sobre el papel de la Ciencia y la **responsabilidad de los científicos**, particularmente importante en sociedades con poca tradición científica e incorporadas tardíamente al desarrollo económico y tecnológico. La Ciencia es una herramienta cultural del hombre que ha permitido su evolución hasta los niveles hoy conocidos. El avance científico se basa en la libertad y la creatividad, por lo que, en general, los investigadores (aunque con ideologías dispares) suelen adoptar posiciones de vanguardia en la sociedad. Conviene recordar que el objetivo último de la Ciencia es el Hombre, que la hace posible, y que los usos de la Ciencia los regulan las sociedades y no los científicos. En esta relación biunívoca Ciencia-Sociedad, ¿cuál es el papel del científico?. En mi opinión, el científico debe comprometerse no sólo con la divulgación de la Ciencia, para facilitar que la sociedad la comprenda y acepte sus aplicaciones, sino que también debe involucrarse en el uso correcto de la misma en beneficio de todos. En el campo de la biomedicina es particularmente importante que los científicos seamos capaces de facilitar a nuestros conciudadanos la comprensión de los avances científicos sin crear falsas expectativas. En estos menesteres es absolutamente necesario mantener un código ético basado en el uso exclusivo del lenguaje y normas de la Ciencia, contrarias a la demagogia o exageración y que emanan del trabajo en el laboratorio sometido al juicio crítico de los colegas. La divulgación científica debe tener como objetivo fundamental la labor educativa, orientada a conformar una Sociedad más culta e informada y, por lo tanto, más libre. Una situación anómala, que incluso la calificaría de patológica, se da en algunos ambientes de las sociedades occidentales y con especial virulencia en España, donde junto al disfrute de los medios de comunicación más potentes y eficaces nunca conocidos, convive la desinformación más injusta y cruel. En este caldo de cultivo, en el que se combina sin juicio crítico lo científico y lo fantástico, lo material y lo espiritual, la realidad y la ficción, crecen las reacciones obscurantistas acientíficas, fácilmente manipulables y propias de la postmodernidad. La actividad científica es un ejercicio de libertad individual y colectivo; el científico debe ser el agente que facilite la incorporación de la sociedad de forma responsable y con el mayor consenso posible a esta aventura maravillosa de la Humanidad. ■

Referencias

1. Thompson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS y cols. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282: 1145-1147.
2. Chiu AY y Rao MS (2003). Human embryonic stem cells. Humana Press, Totowa NJ, 461 págs.
3. Grisolía S, Miñana MD y Bendala-Tufanisco E. (2003) Mesenchymal stem cells: Biological and potential clinical uses. Ministerio de Sanidad y Consumo/Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, Madrid, 220 págs.
4. Chien KR. (2004) Lost in translation. Nature 428: 607-608.
5. Hwang WJ, Ryu YJ, Park JH y cols. (2004). Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. Science 303: 1669-1674.
6. Orlic D, Kajsture J, Chimenti S y cols. (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 410: 701-705.
7. Alvarez-Dolado M, Pardal R, García-Verdugo, JM y cols. (2003) Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature 425: 968-973.

Clasificación de los antígenos eritrocitarios

Dra. C Martin-Vega / Barcelona.

Los primeros antígenos de grupo sanguíneo eritrocitario fueron descritos por Landsteiner en 1900[1]. Durante el transcurso del siglo XX se han identificado varios cientos de antígenos de grupo sanguíneo eritrocitario. La nomenclatura utilizada para los antígenos de grupo sanguíneo eritrocitario ha sido muy variada y se han introducido gran cantidad de estilos.

Landsteiner y sus discípulos a los primeros antígenos que describieron les dieron una notación alfabética: A, B, O, AB. Posteriormente se descubrieron los antígenos MN, o el P. Otros antígenos se denominaron con el nombre del individuo en el que se halló por primera vez o el de su descubridor y en ocasiones se les daba un número como identificación. Incluso dentro del mismo sistema de grupo eritrocitario se utilizaban diversos esquemas de nomenclatura. En los sistemas Duffy y Kidd los primeros antígenos recibieron la notación de letras con superíndice alfabético (Fy^a Fy^b o Jk^a Jk^b) pero despues se continuo con el superíndice numérico. En algunos casos como el sistema Kell el primer antígeno descubierto se representaba con la primera letra del nombre en mayúscula K y el segundo la misma letra en minúscula k. Lo mismo sucede con el Ss. Ello puede conducir a confusión ya que parece implicar una relación genética dominante-recesiva que en realidad no existe. En otros sistemas como el Lutheran el primer par alélico era Lu^a y Lu^b, los siguientes ya tuvieron una notación numérica, y un cuarto par descrito como sistema Auberger, cuando se descubrió que pertenecían al sistema Lutheran continuaron con la denominación Au.

Un ejemplo de la confusión que se produjo a lo largo de los años lo da el sistema Rh con las diferentes nomenclaturas que se utilizaron al principio. En la tabla 1 se pueden ver los doce primeros antígenos del sistema con las nomenclaturas antiguas. Se ha incluido también el antígeno LW o 25 que en la clasificación actual se ha aceptado como el sistema 016 con tres alelos.

Todo lo expuesto condujo a una terminología penosa y difícilmente manejable tanto oral como escrita, sobre todo en el momento de describir los fenotipos.

En 1980 la Sociedad Internacional de Trasfusión Sanguínea formó un Grupo de Trabajo con la misión de establecer una clasificación uniforme numérica de los antigenos de grupo sanguíneo que fuera legible "visual y por las maquinas". Las instrucciones recibidas por el grupo eran producir una nomenclatura de acuerdo con las bases genéticas de los grupos sanguíneos eritrocitarios.

Primeramente los sistemas de grupo y antígenos hasta entonces conocidos fueron numerados, posteriormente se numeraron los antígenos de baja y alta frecuencia. En 1988 se introdujo el término de colecciones.

En 1995 el grupo de trabajo publicó una monografía en la cual se describe los principios en los que se basa la terminología [2] que se usaría a partir de entonces. Posteriormente se hicieron dos actualizaciones.[3,4] En el año 2003 el grupo de trabajo pasa a ser el Comité de Terminología de los Antígenos De Grupo Sanguíneo de la ISBT [5].

Aunque desde el año 1995, prácticamente no se han modificado las definiciones, para poder comentar la actual clasificación de los grupos sanguíneos eritrocitarios es conveniente recordar las definiciones establecidas.

Sistemas de grupo sanguíneo eritrocitario

Se definen como uno o más antígenos que están gobernados por un solo locus genético o por un complejo de dos o más genes homólogos muy estrechamente ligados sin que ocurran recombinaciones entre ellos. Por tanto, cada sistema de grupo es diferente de los otros sistemas de grupo. Algunos sistemas de grupo consisten solo en una especificidad de grupo sanguíneo, pero por ejemplo el sistema Rh tiene 56. Al principio se reconocieron 25 sistemas de grupo, y en la actualidad hay 29 reconocidos (tablas 2 y 3).

La tabla 3 se ha subdividido en seis secciones: antigenos 001-010; antigenos 011-020; antigenos 021-030 antigenos 031-040; antigenos 041-050 y antigenos 51 y siguientes.

Tabla 1: Nomenclaturas de algunos antígenos del sistema RH

Rosenfield	Fisher	Wiener	Otras
1	D	Rho	
2	C	rh'	
3	E	rh"	
4	c	hr'	
5	e	hr"	
6	ce	hr	f,
7	Ce	rh_1	
8	Cw	rh_1^w	
9	Cx	rh_1^x	
10		hr^v	V
11	Ew	rh_2^w	
12	G	rh^G	
25	**LW *****	—	

*** El antigeno 25 o LW de las antiguas nomenclaturas es en la clasificación actual el sistema 016 con tres alelos.

Colecciones de grupo sanguíneo eritrocitario

Son series de antígenos relacionados genética, bioquímica o serológicamente, pero de los que no se dispone de suficiente información genética para ubicarlos en un sistema o para formar un nuevo sistema de grupo. Por ejemplo los dos antígenos Cost aparentemente tienen una relación alélica, pero no ha sido demostrado que sean genéticamente independientes de todos los otros sistemas de grupo existentes. (tabla 4)

Series de antígenos de baja frecuencia

Los antígenos que tienen una incidencia < 1% en la mayoría de las poblaciones estudiadas se incluyen en este apartado y se denominan serie 700. Para incluirlos en la serie 700 se ha de demostrar una herencia de al menos 2 generaciones (tabla 5).

Series de antígenos de alta frecuencia

La serie 901 incluye a todos aquellos antígenos con una incidencia >90% en la mayoría de las poblaciones estudiadas. (tabla 6).

Como se puede apreciar en la tabla 2 cada sistema tiene un símbolo de entre una y cuatro letras y un número de tres dígitos cada antígeno (tabla 3 y sigs.) dentro del sistema tiene también un número de tres dígitos. Por tanto cada antígeno tiene un número único de seis dígitos. Por ejemplo el primer antígeno del sistema Kell es el 006001. Los fenotipos se escriben en el formato alfanumérico, en el que el signo menos precediendo al número significa que es negativo. Por ejemplo KEL:-1, 2 significaría K- k+. Los genes se escriben en itálica *KEL* y los genotipos siguen la misma notación que los antígenos pero en itálica.

Recientemente el Comité ha publicado una monografía con la más reciente actualización de la terminología de grupos sanguíneos eritrocitarios [6]. En esta monografía se incluyen modificaciones de los sistemas de grupo ya existentes con adición de nuevos antígenos, cambios en el nombre del sistema, o bien se han creado nuevos sistemas. Actualmente se reconocen 29 sistemas de grupo con un total de 245 antígenos que se describen en las tablas 2 y 3.

Un aspecto importante en la nueva clasificación es que los números no se reciclan. Por tanto cuando una especificidad se considera obsoleta aquel número ya no se utilizará. Son los denominados obsoletos.

En la monografía del año 2004 [6] se ofrece lo que se denomina una terminología alternativa "popular" para la designación del fenotipo.

Las funciones del Comité de Terminología para los antígenos de superficie eritrocitarios de la ISBT son principalmente establecer y mantener una nomenclatura y clasificación de los antigenos de grupo sanguíneo eritrocitario basada en la genética.

Aún reconociendo la dificultad de esta nueva clasificación de los grupos sanguíneos el Comité sugiere que aun cuando se use la terminología tradicional, al lado se escriba la actual denominación del antígeno. ■

Tabla 2. Los genes que codifican los grupos sanguíneos eritrocitarios y su localización cromosómica.

Número	Nombre del sistema	Símbolo del sistema	Nombre(s) de los genes	Localización cromosómica
001	ABO	ABO	*ABO*	9q34.2
002	MNS	MNS	*GYPA, GYPB, GYPE*	4q31,21
003	P	P1	*P1*	22q11.2-qter
004	Rh	RH	*RHD, RHCE*	1p36.11
005	Lutheran	LU	*LU*	19q13.32
006	Kell	KEL	*KEL*	7q34
007	Lewis	LE	*FUT3*	19p13.3
008	Duffy	FY	*FY*	1q23.2
009	Kidd	JK	*SLC14A1*	18q12.3
010	Diego	DI	*SLC4A1*	17q21.31
011	Yt	YT	*ACHE*	7q22.1
012	Xg	XG	*XG, MIC2*	Xp22.33, Yp11.3
013	Scianna	SC	*ERMAP*	1p34.2
014	Dombrock	DO	*DO*	12p12.3
015	Colton	CO	*AQP1*	7p14.3
016	Landsteiner-Wiener	LW	*ICAM4*	19p13.2
017	Chido/Rodgers	CH/RG	*C4A, C4B*	6p21.3
018	H	H	*FUT1*	19q13.33
019	Kx	XK	*XK*	Xp21.1
020	Gerbich	GE	*GYPC*	2q14.3
021	Cromer	CROM	*DAF*	1q32.2
022	Knops	KN	*CR1*	1q32.2
023	Indian	IN	*CD44*	11p13
024	Ok	OK	*BSG*	19p13.3
025	Raph	RAPH	*CD151*	11p15.5
026	John Milton Hagen	JMH	*SEMA7A*	15q24.1
027	I	I	*GCNT2*	6p24.2
028	Globoside	GLOB	*B3GALT3*	3q26.1
029	GIL	GIL	*AQP3*	9p13.3

Tabla 3. Antigenos del sistema de grupo sanguíneo eritrocitario - Antígenos 001 - 010

Sistema		Número del antígeno									
		001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
001	ABO	A	B	A,B	A1	Obs.					
002	MNS	M	N	S	s	U	He	Mi^a	M^c	Vw	Mur
003	P	P1	Obs.	Obs.							
004	RH	D	C	E	c	e	f	Ce	C^w	C^x	V
005	LU	Lu^a	Lub	Lu3	Lu4	Lu5	Lu6	Lu7	Lu8	Lu9	Obs.
006	KEL	K	k	Kp^a	Kp^b	Ku	Js^a	Js^b	Obs.	Obs.	Ul^a
007	LE	Le^a	Le^b	Le^{ab}	Le^{bh}	ALe^b	BLe^b				
008	FY	Fy^a	Fy^b	Fy3	Fy4	Fy5	Fy6				
009	JK	Jk^a	Jk^b	Jk3							
010	DI	Di^a	Di^b	Wr^a	Wr^b	Wd^a	Rb^a	WARR	ELO	Wu	Bp^a
011	YT	Yt^a	Yt^b								
012	XG	Xg^a	CD99								
013	SC	Sc1	Sc2	Sc3	Rd	STAR					
014	DO	Do^a	Do^b	Gy^a	Hy	Jo^a					
015	CO	Co^a	Co^b	Co3							
016	LW	Obs.	Obs.	Obs.	Obs.	LW^a	LW^{ab}	LW^b			
017	CH/RG	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	WH			
018	H	H									
019	XK	Kx									
020	GE	Obs.	Ge2	Ge3	Ge4	Wb	Ls^a	An^a	Dh^a	GEIS	
021	CROM	Cr^a	Tc^a	Tc^b	Tc^c	Dr^a	Es^a	IFC	WES^a	WES^b	UMC
022	KN	Kn^a	Kn^b	McC^a	Sl1	Yk^a	McC^b	Sl2	Sl3		
023	IN	In^a	In^b								
024	OK	Ok^a									
025	RAPH	MER2									
026	JMH	JMH									
027	I	I									
028	GLOB	P									
029	GIL	GIL									

Obs. - Obsoleto

Tabla 3. Antígenos 011 - 020

Sistema		Número del antígeno									
		011	012	013	014	015	016	017	018	019	020
002	MNS	Mg	Vr	M^e	Mt^a	St^a	Ri^a	Cl^a	Ny^a	Hut	Hil
004	RH	E^w	G	Obs.	Obs.	Obs.	Obs.	Hr_o	Hr	hr^s	VS
005	LU	Lu11	Lu12	Lu13	Lu14	Obs.	Lu16	Lu17	Ag^{ua}	$Ab^ú$	Lu20
006	KEL	K11	K12	K13	K14	Obs.	K16	K17	K18	K19	Km.
010	DI	Bo^a	Ch^a	GA	Kw^a	BOW	NFLD	An^a	KREP	Ar^a	RF^A
017	CH/RG	Rg1	Rg2								
021	CROM	GUTI	SERF	ZENA							

Obs. - Obsoleto

Automatización del área de fraccionamiento

ORBISAC SYSTEM

- calidad de los pooles de plaquetas (rendimientos, consistencia y estandarización)
- mayor productividad de pooles de plaquetas
- eficienca de los flujos de trabajo

GAMBRO BCT

Tabla 3. Antígenos 021 - 030

Sistema		Número del antígeno									
		021	022	023	024	025	026	027	028	029	030
002	MNS	M^{v}	Far	s^{D}	Mit	Dantu	Hop	Nob	En^{a}	ENKT	'N'
004	RH	C^{G}	CE	D^{w}	Obs.	Obs.	c-like	cE	hr^{H}	Rh29	Go^{a}
005	LU	Lu21									
006	KEL	Kp^{c}	K22	K23	K24	VLAN	TOU	RAZ	VONG		
010	DI	SW1									

Obs. - Obsoleto

Tabla 3. Antígenos 031 - 040

Sistema		Número del antígeno									
		031	032	033	034	035	036	037	038	039	040
002	MNS	Or	DANE	TSEN	MINY	MUT	SAT	ERIK	Os^{a}	ENEP	ENEH
004	RH	hr^{B}	Rh32	Rh33	Hr^{B}	Rh35	Be^{a}	Evans	Obs.	Rh39	Tar

Obs. - Obsoleto

Tabla 3. Antígenos 041 - 050

Sistema		Número del antígeno									
		041	042	043	044	045	046	047	048	049	050
002	MNS	HAG	ENAV	MARS							
004	RH	Rh41	Rh42	Crawford	Nou	Riv	Sec	Dav	JAL	STEM	FPTT

Tabla 3. Antígenos 051 y siguientes

Sistema		Número del antígeno									
		051	052	053	054	055	056				
004	RH	MAR	BARC	JAHK	DAK	LOCR	CENR				

➜ Nuevos socios de la SETS

Bernardo Camacho Rodríguez - *Bogotá D.C. (Colombia)*

Ángel Pereda Vicandi - *Vitoria*

José González Sánchez - *Albacete*

Belén de Casa Iradier - *El Puerto de Santamaría*

Ana Alejandra Ontañon Gómez - *Santander*

Rafael Simón Sánchez - *Valencia*

José Alfaro Calero - *Valladolid*

Tabla 4. Colecciones de antígenos.

Colección			Antígeno		
Número	Nombre	Símbolo	Número	Nombre	Incidencia %
205	Cost	COST	205001	Cs^a	95
			205002	Cs^b	34
207	Ii	I	207002	i	*
208	Er	ER	208001	Er^a	>99
			208002	Er^b	< 1
			209003	Er3	>99
209		GLOB	209002	Pk	*
			209003	LKE	98
210			210001	Le^c	1
			210002	Le^d	6
211	Vel	VEL	211001	Vel	>99
			211002	ABTI	>99

*Con algunos test serológicos standard puede parecer de baja incidencia.
Colecciones Obsoletas: 201 Gerbich; 202 Cromer; 203 Indian; 204 Auberger; 206 Gregory; 211 Wright

Tabla 5. Las series 700: antigenos de baja incidencia.

Número	Nombre	Símbolo	Número	Nombre	Incidencia %
700002	Batty	By	700040	Rasmussen	RASM
700003	Christiansen	Chra	700043	Oldeide	Ol^a
700005	Biles	Bi	700044		JFV
700006	Box	Bx^a	700045	Katagiri	Kg
700017	Torkildsen	To^a	700047	Jones	JONES
700018	Peters	Pt^a	700049		HJK
700019	Reid	Re^a	700050		HOFM
700021	Jensen	Je^a	700052		SARA
700028	Livesay	Li^a	700054		REIT
700039	Milne				

Tabla 6. Las series 700: antigenos de alta incidencia.

Número	Nombre	Símbolo	Incidencia %
901002	Langereis	Lan	>99
901003	August	At^a	>99
901005		Jr^a	>99
901008		Emm	>99
901009	Anton	AnWj	>99
901012	Sid	Sd^a	91
901013	Duclos		>99
901014		PEL	>99
901016		MAM	>99

Referencias

1. Landsteiner K Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlinen Blutes. WienKlin Wschr 1901;14;1132-1134

2. Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W, Issitt PD, Jørgensen J, Kornstad L, Levene C, Lomas-Francis C, Lubenko A, Mallory D, Moulds JJ, Okubo Y, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Seidl S, Sistonen P, Wendel S, Woodfield G, Zelinski T. Blood group terminology 1995. From the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Vox Sang 1995;69:265-279

3. Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, Kornstad L, Levene C, Lomas-Francis C, Lubenko A, Moulds JJ, Moulds JM, Moulds M, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Scott M, Seidl S, Sistonen P, Tani Y, Wendel S , Zelinski T. ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Oslo report. Vox Sang 1999; 77: 52-57.

4. Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W, Fletcher, A, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, Kornstad L, Levene C, Lin M, Lomas-Francis C, Lubenko A, Moulds JJ, Moulds JM, Moulds M, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Scott M, Sistonen P, Smart E, Tani Y, Wendel S , Zelinski T. Report and Guidelines. ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens.
Vox Sang 2001;80: 193-196

5. Daniels GL, Cartron JP, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, Levene C, Lin M, Lomas-Francis C, Moulds JJ, Moulds JM, Moulds M, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Scott M, Sistonen P, Smart E, Tani Y, Wendel S , Zelinski T. ISBT Committee on Terminology for. Red Cell Surface Antigens. Vancouver report. Vox Sang 2003;84: 244-247

6. Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, Levene C, Lomas-Francis C, Moulds JJ, Moulds JM, Moulds M, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Scott M, Sistonen P, Smart E, Tani Y, Wendel S , Zelinski T. Blood Group terminology 2004 : from the ISBT committee on terminology for. red cell surface antigens. Vox Sang 2004 87,304-316

Medicina basada en la Evidencia: Lectura crítica de la literatura científica. Validez interna de un estudio (II)

Dra. E Aramburu Urtasun / Banco de Sangre de Navarra.

Literatura científica

Considerando el enorme volumen, que ha alcanzado la literatura biomédica es necesario disponer de estrategias que nos permitan acceder a aquella información que nos interesa y que va a ayudarnos a encontrar la respuesta a la pregunta que tenemos formulada. En primer lugar debemos plantearnos cómo debemos *seleccionar* el artículo y cómo realizaremos la *primera valoración*. Una vez que hemos elegido los artículos que consideramos "a priori" más adecuados para la resolución de nuestra pregunta, procederemos a su *evaluación crítica*.

Selección de Artículos

El proceso de selección de artículo lo podemos realizar:

1. Por título: El enunciado nos suscita un interés especial.
2. Por autores: siempre es un dato a tener en cuenta cuando entre los autores encontramos personalidades de reconocido prestigio.
3. Por el centro dónde se realizó el trabajo: nos puede orientar sobre la calidad del mismo.

Primera Valoración

En primer lugar es muy importante analizar el resumen del artículo seleccionado. Valorando la información que contiene sobre el diseño del estudio: si es metodológicamente adecuado y si, en el supuesto de que la conclusión del estudio sea válida, si tiene relevancia clínica y si es aplicable a la situación concreta que deseamos resolver.

No debemos aceptar las conclusiones del artículo sólo con la lectura del resumen.

A continuación debemos proceder a la evaluación crítica del artículo, lo que implica realizar la valoración interna del estudio y estudiar la validez de los resultados observados.

Lectura crítica

El grupo CASPe (Critical Apprasial Skills Programme Español) define la lectura crítica como la "técnica que ofrece la oportunidad de aumentar la efectividad de nuestra lectura, adquiriendo las habilidades necesarias para excluir con la mayor prontitud los artículos científicos de mala calidad y aceptar aquellos otros con la suficiente calidad científica para ayudarnos en nuestra toma de decisiones para el cuidado de los pacientes."

Procederemos a estudiar *la validez interna*, según los distintos *tipos de estudios* y *las características metodológicas* así un artículo lo podremos clasificar dentro de una escala de niveles de evidencia y grados de recomendación.

Realizado el estudio de validez pasaremos al análisis de los resultados: ¿Cuáles son los resultados? ¿Son precisos los resultados? ¿Son aplicables estos resultados en mi medio? (Parte III)

1. Validez interna de un estudio
2. Tipos de estudio
3. Características metodológicas del estudio
4. Evaluación de la eficacia de una intervención sanitaria
5. De un Ensayo clínico aleatorio
6. De una Revisión sistemática
7. De la utilidad de una prueba diagnóstica
8. Resumen

1. Validez interna del estudio

Se conoce como validez interna del estudio al grado de solidez del mismo, es decir, cómo se ha diseñado y cómo se ha realizado de tal forma que nos permita estar razonablemente convencidos de que sus resultados no están sesgados y proporcionan una respuesta correcta a la pregunta planteada en los objetivos de cada uno de ellos .[1-5]

2. Tipos de estudio

Una investigación tiene por objetivo evaluar la existencia de una relación causal entre un factor de estudio (tratamiento, exposición…) y un resultado (mejoría, curación, aparición de enfermedad...), lo que, habitualmente implica la comparación de dos o más grupos de sujetos según la forma en la que se plantee el diseño del estudio (tipo de estudio) la fuerza de la evidencia que proporciona es diferente (Tabla I).

Definición de los diferentes tipos de estudios

Ensayo clínico aleatorio controlado (EACA).

Es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos

Tabla1: Gradación de los niveles de calidad de la evidencia en función del rigor científico del diseño

US Preventive Service Task Force	
I.	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorio y controlado diseñado de forma apropiada
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados bien diseñados pero sin asignación aleatoria
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención. Este tipo de evidencia también incluye resultados "dramáticos" producidos en experiencias no controladas, como fueron las derivadas de la introducción de la penicilina en los años cuarenta.
III	Opiniones de expertos reconocidos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités

grupos, uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento alternativo. Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Ensayo clínico en un solo paciente

Es un procedimiento para determinar la efectividad de un tratamiento en un paciente concreto.

Básicamente es un ECAC, cruzado, en un solo paciente.

Por otro lado, la dirección del enfoque puede ser desde el factor estudio hacia el resultado, como ocurre en los *estudios experimentales* o en los de *cohortes*, o al revés, como en los estudios de casos y controles.

Estudios de casos y controles.

Es un diseño de estudio en el que se seleccionan dos grupos de individuos, uno tiene el resultado de interés (casos) y el otro no lo tiene (controles) y se observa "hacia atrás" si hay diferencia en la exposición.

Estudio transversal

Es un diseño de estudio en el que se observa en un punto o intervalo temporal a una población definida. Exposición y resultado son observados simultáneamente.

Estudio de cohorte

Es un diseño de estudio en el que se seleccionan dos grupos (cohortes) de individuos, uno tiene la exposición de interés y el otro no y se les sigue en el tiempo para observar diferencias en el resultado de interés.

Este aspecto no debe de confundirse con el carácter *prospectivo* o *retrospectivo* del estudio, que se refiere habitualmente a la situación cronológica del investigador en relación a los hechos, denominándose prospectivo al estudio en que los datos se recogen a medida que se producen, y retrospectivo cuando los hechos ya se han producido al realizar el estudio.

Los estudios experimentales son siempre prospectivos y los de los casos y controles, retrospectivos, mientras que los estudios de cohortes pueden ser cualquiera de ambos tipos.

En la práctica, la calidad de la evidencia que proporciona un estudio se clasifica según escalas jerárquicas en función del rigor científico del diseño [6-8] (tabla 1).

3. Características metodológicas

La evaluación de la calidad de la evidencia científica se completa cuando, además de valorar el tipo de diseño, se tienen en cuenta otras consideraciones relacionadas con la metodología del estudio. Algunas características metodológicas generales se recogen en la tabla 2.

Es imprescindible la existencia de una pregunta claramente definida para obtener una respuesta válida, así como la utilización de un diseño adecuado al objetivo.

También son fundamentales los criterios de selección de la población de estudio, no sólo porque ésta debe de ser idónea para la investigación, sino por que serán también un factor determinante para valorar la aplicabilidad de los resultados. Además el número de sujetos debe de ser suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en el efecto o asociación que se evalúa.

Es importante que los grupos que se comparan sean concurrentes en el tiempo y similares en los factores pronósticos.

Tabla 2: Características metodológicas generales asociadas a un mayor rigor científico

1.	Definición clara y precisa del objetivo
2.	Adecuación del diseño a la pregunta de la investigación
3.	Adecuación de los criterios de selección de la población de estudio
4.	Tamaño de la muestra suficiente
5.	Comparabilidad de la línea basal (idealmente, asignación aleatoria)
6.	Comparabilidad a lo largo del estudio • Controles concurrentes • Mismo seguimiento de los grupos • Mismas mediciones en los grupos • Uso de técnicas de enmascaramiento
7.	Seguimiento suficientemente largo y completo
8.	Variable de respuesta • Adecuada y de relevancia clínica • Medición con la calidad suficiente • Medición de la misma forma en todos los grupos
9.	Análisis de datos adecuado
10.	Ajuste por factores de confusión
11.	Tratamiento adecuado de las pérdidas de seguimiento y exclusiones (en un ensayo clínico aleatorio, análisis por intención de tratar)
12.	Evaluación de un gradiente del tipo dosis-respuesta
13.	Conclusión acorde con los resultados del análisis

Tabla 3. Preguntas para la evaluación de la validez interna de un estudio que evalúa la eficacia de una intervención sanitaria

Ensayo clínico aleatorio	
	¿La asignación ha sido aleatoria?
	¿La proporción de pérdidas durante el seguimiento ha sido reducida?
	¿Se ha utilizado la estrategia de análisis por intención de tratar?
	¿Se ha utilizado la técnica de enmascaramiento?
	¿Los grupos eran compatibles al inicio del estudio?
	¿Los grupos han sido seguidos y tratados de la misma manera (excepto el tratamiento de estudio)?
Revisión sistemática	
	¿Aborda una pregunta clínica importante definida claramente?
	¿Se trata de una revisión de ensayos clínicos aleatorios del tratamiento en el que se está interesado?
	¿Se han utilizado criterios apropiados para seleccionar los estudios? ¿Es probable que no se hayan incluido estudios de relevancia clínica?
	¿Se han evaluado la validez de los estudios incluidos?
	¿Los resultados de los diferentes estudios son coherentes?

La comparabilidad debe de mantenerse a lo largo de todo el estudio, de forma que todos los sujetos hayan sido seguidos y estudiados de la misma manera, independientemente del grupo al que pertenecen, hayan sido sometidos a las mismas pautas de visitas e intervenciones y a las mismas mediciones, incluso utilizar técnicas de enmascaramiento, si es necesario, para prevenir sesgos de información.

El seguimiento debe de ser lo suficientemente largo y exhaustivo para poder detectar la respuesta, y ésta debe medirse con una variable adecuada y de la misma forma en todos los sujetos.

El análisis de los datos debe de haberse realizado de forma apropiada y la conclusión debe ser acorde con sus resultados.

Evaluación de la validez interna de un estudio que evalúa la eficacia de intervención sanitaria (tabla 3)

Evaluación de un ensayo clínico aleatorio

La fuerza del ECAC radica en el control del factor de estudio que realizan los investigadores (deciden qué intervención, qué pauta y durante cuánto tiempo recibirá cada uno de los sujetos del estudio) y en la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio.

El estudio puede considerarse válido si permite asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido los grupos y no a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión.[9, 10,11,]

La característica metodológica clave de un ECAC es la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio ya que, al intervenir solamente al azar, tiende a asegurar que se produce una distribución equilibrada de todas las variables, tanto conocidas, como desconocidas, entre los grupos.

Aunque es difícil establecer un umbral en el porcentaje de abandonos a partir del cual el estudio puede considerarse no evaluable, algunos autores lo fijan en el 20%.

Es importante que el artículo informe sobre los abandonos que se han producido para dar por válidas las conclusiones.

La propuesta CONSORT para mejorar la publicación de los ECA propone que los artículos incluyan un diagrama de flujo que contenga esta información.[12]

La asignación aleatoria, el seguimiento exhaustivo de todos los sujetos y un análisis por intención de tratar son las tres características clave para que un ECA pueda considerarse válido.

Las expectativas de éxito o de fracaso de una intervención tanto de los pacientes como de los investigadores, pueden influir en la evaluación de la respuesta. Este problema puede prevenirse mediante el uso de técnicas de enmascaramiento o ciego, que implican que los pacientes y/o los observadores desconozcan el tratamiento que recibe cada uno, de forma que no puedan interferir con los resultados.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la línea basal no implica necesariamente que los grupos sean comparables, por lo que debe prestarse especial atención a la magnitud de las diferencias.

El artículo debe de presentar los resultados de la evaluación de la comparabilidad inicial y, si existe alguna diferencia relevante, el lector deberá comprobar que ha sido controlada en el análisis.

Evaluación de una revisión sistemática

Una revisión sistemática es una síntesis de la bibliografía en la que la evidencia disponible sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, críticamente evaluada y sintetizada de acuerdo con unos criterios estrictos predeterminados.

La síntesis estadística de los resultados se llama meta análisis.

El primer criterio para valorar una revisión sistemática es si aborda una pregunta clínica concreta e importante para poder evaluar si los estudios que se han incluido son los relevantes.

Los criterios utilizados para la identificación y selección de los artículos candidatos a ser incluidos deben estar definidos explícitamente y ser apropiados a la pregunta planteada. Se deben incluir estudios relativamente homogéneos en cuanto al problema que se plantea y al abordaje metodológico que realizan del mismo

La validez de una revisión depende de que se haya evaluado toda la evidencia disponible y que no han quedado excluidos estudios relevantes.

Una buena revisión debe de evitar el sesgo de publicación, cuyo efecto suele ser la sobreestimación del efecto de intervención.

El grupo QUORUM ha elaborado una propuesta para mejorar la presentación de los datos de una revisión, que incluye un diagrama de flujo que permite evaluar cómo han sido seleccionados los estudios [13]

Se debe de asegurar que se han evaluado la validez de los resultados de los diferentes estudios que se pretenden integrar ya sea para excluirlos o para clasificarlos en función de su calidad [10,11]

Dado que la evaluación está sujeta a variabilidad, es importante que se haya realizado de forma independiente por más de un observador, y que se haya evaluado su grado de concordancia en cuanto qué estudios incluir, qué grado de validez tienen y qué datos se entre de ellos.

Para poder obtener una estimación global del efecto de interés a partir de diversos estudios, debe poderse asumir que las diferencias entre ellas son debidas exclusivamente al azar, es decir, que los resultados de los diferentes estudios son homogéneos. Si ésta asunción no se cumple, la agregación de resultados no sólo es más compleja, sino desaconsejable. Por lo tanto, esta homogeneidad debe haberse analizado mediante las pruebas estadísticas y los análisis adecuados.

Si la medida del resultado es relativamente homogénea, puede realizarse una estimación global. Si no lo es, puede reflejar que el efecto varía en función de las diferentes características de los estudios, hecho que debe ser estudiado cuidadosamente.

Utilidad de una prueba diagnóstica

Cuando el objetivo del estudio es la evaluación de la utilidad de una prueba diagnóstica, se considera que el mejor diseño es la comparación prospectiva y a ciegas de la prueba con un estándar de referencia en una serie consecutiva de pacientes adecuados .Por tanto, los aspectos principales que deben evaluarse en un artículo que presenta sus resultados se refieren a la forma en que se ha realizado dicha comparación y al tipo de sujetos incluidos.[14]

La primera cuestión es si el lector considera que la nueva prueba es relevante

para su práctica. Debe valorar si en el caso de que sea fiable le sería de utilidad, si está disponible en su medio y si sería aceptable para sus pacientes.

Si la respuesta es claramente negativa, no merece la pena continuar leyendo el artículo.

Idealmente, para saber si una prueba es útil, sus resultados deberían de compararse con la "verdad" (presencia o ausencia de enfermedad).En la práctica se comparan con otra prueba que actúa como estándar o patrón de referencia (gold Standard), por lo que es fundamental que sea la más apropiada para la enfermedad que se considera.

Si se considera que el patrón de referencia es adecuado, debe evaluarse si sus resultados y los de la prueba que se evalúa fueron interpretados independientemente y a ciegas.

Prácticamente, cualquier prueba diagnóstica es capaz de distinguir entre personas muy sanas y otras muy enfermas, por lo que su utilidad debe medirse por su capacidad para discriminar entre situaciones, que de otra manera, podrían ser confundidas. Por ello, es importante comprobar que la muestra de sujetos que se ha estudiado incluye un espectro adecuado de pacientes con diferentes estadios de la enfermedad y con otras condiciones que plantean problemas de diagnóstico diferencial, y que son similares a los que, en la práctica, se aplicaría la prueba El artículo debe definir explícitamente los criterios de selección ya que, si bien la sensibilidad y la especificidad son relativamente constantes, independientemente de la prevalencia de la enfermedad, los valores predictivos, y por tanto la utilidad de la prueba para el lector, están muy influidos por ella.

Todos los sujetos estudiados deben haber sido sometidos tanto a la nueva prueba como a la de referencia. En algunos estudios, cuando el patrón de referencia es una prueba invasiva, solamente se aplica se aplica a los sujetos en los que se ha obtenido un resultado positivo de la prueba que se estudia, esto se conoce como sesgo de verificación o de confirmación diagnóstica (work-up bias)

El artículo debe de incluir una descripción de cómo se han aplicado ambas pruebas, así cómo de las definiciones de sus resultados positivos y negativos, con el suficiente detalle para permitir su replicación, validación y generalización, incluyendo aspectos relacionados con la preparación del paciente (dieta, fármacos a evitar, precauciones después de la prueba), la propia aplicación de la prueba (aspectos técnicos, posibilidad de dolor, molestias) y el análisis e interpretación de resultados. También debe incluir datos sobre la reproducibilidad de la prueba, indicando la concordancia entre diferentes observadores o entre diferentes interpretaciones de los resultados realizadas por un mismo observador.

Resumen [15]

La valoración crítica de la literatura científica es la capacidad para verificar la validez y aplicabilidad de las evidencias publicadas con el fin de poder incorporarlas al cuidado de los pacientes.

La evaluación crítica de un artículo científico requiere la valoración de la validez interna del estudio y de los resultados observados, teniendo en cuenta tanto su magnitud como su aplicabilidad a situaciones concretas.

La validez interna es el grado de solidez o rigor de un estudio, en el sentido de que el modo en que ha sido diseñado y realizado hace que sus resultados no estén sesgados y proporcione una respuesta correcta a la pregunta planteada en su objetivo.

Las escalas de clasificación de la evidencia científica suelen diferenciar de forma jerárquica los distintos niveles de evidencia en función del rigor científico del diseño del estudio.

El diseño que proporciona las mejores pruebas sobre la eficacia de una intervención sanitaria, ya sea terapéutica o preventiva, es el ensayo clínico aleatorio controlado (ECAC).

Los principales criterios de validez de un ECAC son la asignación aleatoria, la ausencia de una proporción significativa de pérdidas durante el seguimiento y la estrategia de análisis por intención de tratar.

Los principales criterios de validez de una revisión sistemática son que aborde una pregunta clínica importante, que haya utilizado criterios propios para seleccionar los trabajos y que haya evaluado la validez y coherencia de los resultados de los diferentes estudios

Para evaluar la utilidad de una nueva prueba diagnóstica, el mejor diseño es la comparación prospectiva y a ciegas con un patrón de referencia adecuado en una serie que incluya el espectro adecuado de pacientes a los que la prueba les será aplicada en la práctica clínica. ■

Referencias

1. Gehlbach SU. Interpreting the medical literature. Practical epidemiology for clinicians (2ª ed) Nueva York: Macmillan Publishing Company, 1988
2. Fowks FGR, Fulton PM. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. BMJ 1991:302:1136-1140
3. Oxman AD,SackettDL,Guyatt GH, por el Evidence –Based Medicine Working group. User´s guide to medical literature: How to get started. JAMA 1993: 270:2093-2095
4. Crombie JK The pocket guide to critical appraisal .Londres: British Medical Journal Publishing.1996
5. Brotons C, Cabezas, Jiménez J, Argimon JM. Análisis crítico de la literatura biomédica. Madrid: sen FYC, 1998
6. US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services (2ª ed) Alexandria (Virginia): International Medical Publishing, 1996
7. Goodman C. Literature searching and evidence interpretation for assesing health care practices.Estocolmo: the Swidish Council on Technology Assesment in Health Care, 1993
8. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica.Med clin (Barc) 1995; 105:740-743
9. Jiménez Villa J. Literatura crítica de un ensayo clínico: Cuadernos de Gestión 1997; 3:76-89
10. Berlin JA; Rennie D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales.JAMA 1999:282:1083-1085
11. Sacristán JA, Soto J, Galende I: Evaluación crítica de ensayos clínicos. Med Clin (Barc) 1993; 100: 780-787
12. Begg C,Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Mejora en la calidad de la presentación de los ensayos controlados y de asignación aleatoria :la declaración CONSORT.Aten primaria 1998;21:399-404
13. Moher D, Cook DJ, Eastwood, Olkim I, StroupDF, para el QUOROM group.Improving the quality of reports of meta-analysis of randomised controlled trials. JAMA 1995; 273:408-412
14. Jaeschke r, Guyatt GH, Sackett DL, para ele Evidence-based Medicine Working group.User´guides to the medical literature: III.How to use an articule about a diagnostic test. Are the results of the study valid?Jama 1994 1994; 271:389-391
15. Jimenez-Villa J .Lectura crítica de la literatura científica: Validez del estudio. FMC en atención primaria

La detección del casi incidente y su repercusión en medicina transfusional

V Aran, O Bascuñana, M Fornos, A Gallardo, P Lopez / Banc de Sang i Teixits. Badalona.
Hospital Germans Trias i Pujol.

La hemovigilancia realizada en el entorno hospitalario es el punto esencial de cualquier sistema de notificación de incidentes relacionados con la transfusión de componentes sanguíneos. Dicha tarea es, en muchos casos, inefectiva y percibida por nuestros propios compañeros como inquisidora y/o agresiva en su quehacer profesional diario si a ellos no se les ha transmitido y formado en el objetivo final de cualquier programa de hemovigilancia. Así, tanto la labor del Comité de Transfusión principalmente como de la dirección médica y de enfermería, serán imprescindibles para que la estructura de hemovigilancia diseñada en un centro funcione correctamente, sea operativa y que los errores o incidentes detectados puedan analizarse para determinar aquellas causas que los hubieran motivado y establecer los mecanismos necesarios para que no vuelvan a repetirse, todo ello con el fin de garantizar a nuestros pacientes de una seguridad máxima en nuestros procesos.

La mayoría de notificaciones efectuadas a un programa de hemovigilancia se centran principalmente en los posibles efectos adversos del propio acto transfusional dejando en segundo término la detección de incidentes o casi incidentes. La repercusión a todos los niveles de una reacción adversa a la transfusión o de un error transfusional es muy importante aunque su incidencia es mínima si la comparamos con todos los componentes sanguíneos transfundidos en nuestros centros. Por el contrario, la repercusión de la detección de un casi incidente, cuyo suceso es significativamente superior, es prácticamente nula pero su trascendencia en un posterior error transfusional podría ser enorme.

Nuestro servicio de transfusión recibe 11.700 solicitudes transfusionales al año transfundiendo aproximadamente un 60% de ellas. Una vez procesadas, nuestro personal transfunde la totalidad de los componentes sanguíneos solicitados excepto aquellos con destinos a áreas quirúrgicas. Desde inicios de este año se han establecido los mecanismos para detectar, determinar, evaluar y corregir la tipología de los incidentes o casi incidentes detectados en nuestro entorno hospitalario con el fin de establecer las medidas formativas y correctoras más oportunas para disminuirlos. Presentamos los resultados del primer trimestre del año en curso en el que se han evaluado las 3.018 solicitudes transfusionales recibidas. Antes de su admisión evaluamos en cada una de ellas los parámetros mínimos exigibles para su acepta-

Tabla 1. Tipo de errores detectados

Error de prescripción		INCIDENCIA EXTERNA
Falta justificación analítica	8 (7,7%)	
Transfusión analíticamente no justificada	6 (5,7%)	
Error en tipo de producto solicitado	4 (3,8%)	
Error en cantidad de producto solicitado	11 (10,5%)	
Características del producto no acordes a las necesidades del paciente	5 (4,8)	
Error de identificación/cumplimentación		
Falta firma prescriptor	4 (3,8%)	
Falta firma extractor de las muestras	8 (7,7%)	
Muestra insuficiente	5 (4,8%)	
Discordancia identificación paciente / muestras	4 (3,8%)	
Falta identificar paciente	1 (0,9%)	
Falta identificar muestras	1 (0,9%)	
Falta localización paciente	20 (19,7%)	
Falta determinar grado de urgencia	14 (13,6%)	
Error en fecha de prescripción o intervención	7 (6,7%)	
Error en selección del componente		INCIDENCIA INTERNA
Componente con fenotipo no acorde a las necesidades	1 (0,9%)	
Error en la identificación del componente		
Componente etiquetado erróneamente	1 (0,9%)	
Lectura errónea código identificación	2 (1,9%)	
Error en el informe analítico		
Error de transcripción	2 (1,9%)	

ción, se valora si la indicación se ajusta al protocolo consensuado por nuestro Comité de Transfusión Hospitalario y en caso de duda se confirma con el peticionario y/o extractor de las muestras la discrepancia detectada. Caso de detectar anomalías, se registran y se exige la corrección de la deficiencia observada antes de su reentrada. Al mismo tiempo se localiza la fuente y la causa de error detectada. De las solicitudes analizadas 104 (3,4%) incumplían algún requisito imprescindible precisando su corrección. La descripción de los errores detectados se detallan en la tabla 1. No se dieron errores en la extracción de muestras ni en la identificación de los pacientes que dieran lugar a transfusión errónea del paciente siendo en todos los casos detectados los errores antes de realizarse la transfusión.

Al analizar la relativa alta presencia de incidentes o casi incidentes detectados determinamos que éstos existen y están presentes en todos nuestros centros donde tradicionalmente se corrigen y solventan pero no existe el hábito de registrarlos.

Una vez detectados los errores, se han establecido métodos correctivos para minimizar su incidencia. Los errores de prescripción/cumplimentación procedían en su mayor parte de personal facultativo en formación, por ello, nuestro Comité de Transfusión ha establecido con carácter anual una sesión formativa específica teórico-práctica dirigida a todos los médicos residentes de segundo año respecto a los requisitos mínimos de cumplimentación de una solicitud transfusional y a una revisión de los criterios de indicación transfusional de los diferentes componentes sanguíneos según la guía consensuada en nuestro hospital. Así mismo se acordó realizar un seguimiento trimestral con los responsables de los diferentes servicios para revisar, formar y corregir las incidencias que fueran detectándose. Para minimizar las incidencias procedentes del área de enfermería se acordó con sus responsables la práctica de unas sesiones formativas anuales para tratar de corregir los errores más habitualmente detectados (obtención de muestras insuficientes, falta firma extractor muestras, discordancia de identificación). Las incidencias detectadas a nivel del funcionamiento interno de nuestro servicio 6 (5,7%) implicaron un cambio en la mecánica de validación y entrega de informes analíticos y una evaluación técnica de nuestro proveedor informático de los sistemas ópticos de lectura. El componente etiquetado erróneamente fue detectado por nosotros y procedía de nuestro centro distribuidor de componentes sanguíneos y la detección del componente con fenotipo no acorde a las necesidades del paciente fue detectado por nuestro sistema informático antes de su administración y fue debido a una falta de seguimiento del protocolo establecido.

La detección de incidentes o casi incidentes es una de las primeras barreras de seguridad para evitar o minimizar en lo posible futuros errores que comprometan la seguridad del paciente y precisan para su detección de un personal formado y especializado en el ámbito de la transfusión para así, detectar y solucionar de forma rápida y eficiente dichas anomalías. La ubicación de la fuente del error permite establecer los mecanismos correctivos necesarios para tratar de minimizar su prevalencia y establecer aquellas políticas formativas específicamente dirigidas a los colectivos implicados. ■

➜ Socios protectores de la SETS

Abbot Científica, s.a.	Menarini Diagnostics
Baxter, s.a.	Movaco, S.A.
Gambro BCT	Ortho-Clinical Diagnostics
Grupo Grifols, S.A.	Chiron Iberia, S.L.
Maco Spania	

La promoción de la donación, orígenes y evolución

Dr. JR Grífols, Dra. A Ester / Banc de Sang i Teixits. Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

"No hay ningún programa de reclutamiento de donantes de sangre que sea aplicable universalmente, porque no hay dos comunidades que sean iguales" Huestis, D.W.

El término promoción según el diccionario de la Lengua Española es aquel conjunto de actividades cuyo objetivo es dar a conocer algo o incrementar su uso, utilización o venta. En nuestro país, como en los de la comunidad europea, la donación de componentes sanguíneos es fruto de una decisión voluntaria, altruista y sin ánimo de lucro por parte de las personas que la practican y precisa de un establecimiento y posterior mantenimiento de una red estable de donación como eje fundamental del funcionamiento de nuestros Centros de Transfusión. Su manejo requerirá de un tratamiento técnico riguroso apoyado por unos recursos, materiales y humanos, considerables. Desde inicios de 1900 hasta 1930 los avances en el campo del conocimiento de la sangre, sus componentes y sus métodos de conservación permitieron con un alto grado de seguridad abandonar la transfusión directa, utilizando en muchos casos la jeringa de Jubé o similares, para practicar la transfusión indirecta. Hasta inicios de los años 30 las transfusiones se realizaban directamente, de brazo a brazo, utilizando para ello donantes universales que periódicamente realizaban donaciones. Ello era suficiente para autoabastecer las necesidades transfusionales de la época disponiendo para ello, los médicos transfusores, de unos listados de donantes de grupo conocido procedentes de la población civil y/o personal hospitalario a quien recurrir cuando se precisaba una transfusión. Los transfusores particulares también disponían de un grupo reducido, pero

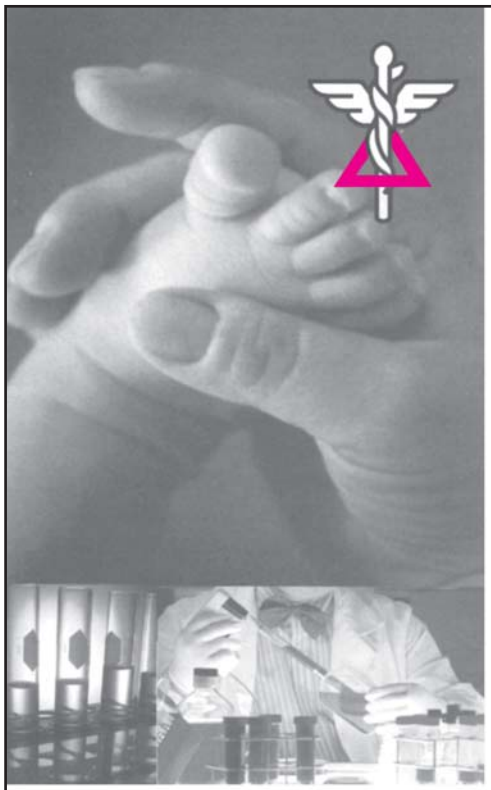
selecto, de donantes, retribuidos en algunos casos que ayudaban a corregir las necesidades transfusionales de los pacientes domiciliarios. Todo cambió con el inicio de la guerra civil española, los requerimientos transfusionales aumentaron súbita y en gran número por lo que desde sus inicios obligó a estructurar unos servicios capaces de recolectar, procesar, transportar y transfundir un número de unidades de sangre suficientes para cubrir las necesidades del momento. Federic Duran Jordà ya en 1939 publicó en The Lancet un artículo dando cuenta de la transfusión de 9.000 litros de sangre procedentes de donantes voluntarios, extraídos en la retaguardia y transfundidos en el frente unos días después. El disponer de un número suficiente de donantes fue un objetivo prioritario a alcanzar por parte de Duran i Jordá. Con una celeridad que ahora consideraríamos precipitada, pero comprensible por la urgencia de la demanda, empezó a trabajar a inicios de Agosto de 1936, a mediados de Septiembre ya se realizaba el primer envío de seis litros de sangre a los hospitales del frente de Aragón. El Servicio de Transfusión se proveía de donantes voluntarios reclutados mediante mensajes radiados por las dos emisoras existentes en Barcelona. Además se organizó una red de colaboradores influyentes en diferentes ámbitos laborales, eran los llamados enlaces, a quienes se recurría como interlocutores para la organización de las colectas de sangre. Estas personas eran las responsables de promover la donación en su fábrica, sindicato, parroquia, etc… Los donantes una vez registrados, eran promocionados con posterioridad mediante unas tarjetas que se enviaban con unos días de anticipación a la fecha de la nueva donación, adjuntando unas instrucciones básicas respecto a los horarios de extracción, ayuno, etc… En poco tiempo se reclutaron 3.014 donadores, los cuales fueron estudiados, registrados y cuidadosamente clasificados. Estos donantes, además de disponer de un carné de donación de sangre del ejército, hecho que constituía una especie de pase o salvoconducto en aquellos momentos, disponían de un lote de alimentos que se entregaba después de cada extracción, hecho muy importante en un país con pocas provisiones alimentarias.

Le experiencia de Duran Jordà marcó decisivamente las labores realizadas por los hospitales franceses e ingleses en la posterior contienda mundial. Existen datos de que en 1921 la Cruz Roja disponía en Londres de un "servicio de donantes ambulantes", era un símil a lo existente en nuestro país con un listado de donantes de grupo conocido, muchas veces O, y un teléfono donde localizarlos en caso de necesidad. En 1937 en el Cook County Hospital de Chicago, Estados Unidos, se estableció el primer banco de sangre americano en el moderno sentido de la palabra, ya que en él se extraía la sangre con citrato, se almacenaba y a los pocos días se distribuía. La base de la donación era la retribución económica del donante existiendo también

cierta presencia de donación altruista. Todo esto repercutió en la promoción de la donación de sangre y ya en los inicios de la II Guerra Mundial, fruto del fervor patriótico en muchos países, eran miles los donantes inscritos en los servicios de donantes ambulantes. Al finalizar la guerra en Europa, los servicios de donantes ambulantes (Londres, Zurich, Paris, Lisboa, San Petersburgo, etc...) evolucionaron hacia lo que hoy en día son los Servicios de Transfusión o los Centros de Transfusión estableciéndose una red de donación basada en el altruismo. En países limítrofes europeos y en otros continentes dichas redes de donación se mantuvieron gracias a una combinación entre altruismo, reposición y retribución siendo finalmente la opción altruista la que se implantó en la mayoría de ellos. La primera asociación de donantes con proyección exterior se creó en Italia en 1927, dicha entidad trataba de difundir el mensaje de una donación voluntaria, altruista y anónima al servicio de todos. A partir de 1945, coincidiendo con el amplio desarrollo de las redes hemoterápicas nacionales y vistas las trágicas consecuencias que una gran demanda de componentes sanguíneos podía generar, las asociaciones de donantes existentes adquirieron mayor cohesión territorial creándose en 1955 la FIODS (Federación Internacional de Organizaciones de Donantes de Sangre), entidad que agrupa internacionalmente las diferentes asociaciones nacionales existentes. Históricamente la función de todas estas entidades, integradas por colaboradores y voluntarios, era y sigue siendo la creación de un espíritu comunitario entre los donantes y una proyección social de su tarea, además facilitan llegar donde el sistema transfusional no alcanza, captando las inquietudes y promocionando la donación en todos los ámbitos cotidianos de la vida de las personas. Es destacable el poder de presión y control social que han alcanzado dichas asociaciones y el gran rol que desarrollan en la vigilancia de los principios éticos de no comercialización, no discriminación y protección del donante y receptor presionando a la comunidad médica para que ésta incorpore los avances científicos y tecnológicos existentes en cada momento. ■

Referencias

- "Como promocionar la donación de sangre" Grifols, J. Ed. Artes Gráficas Vera-Cruz. Barcelona, 1990.
- Introducción e historia por Cárdenas, JM en "Como promocionar la donación de sangre" Grifols, J. Ed. Artes Gráficas Vera-Cruz. Barcelona, 1990.



Ortho-Medicina Transfusional

Donde nos necesite

Centros de Transfusiones / Bancos de Sangre / Hospitales

Desde 1947, Ortho trabaja con ustedes en Medicina Transfusional. Actualmente, continuamos proporcionando productos y servicios de la más alta calidad para garantizar seguridad a ambos lados de la transfusión. Hoy, presentamos ...

Una Solución Integrada ...

E-Bank: Comunicación Intranet entre Centros de Transfusión y Hospitales

Safe-ID: Control de la Transfusión e Identificación Positiva de Pacientes

Intellicheck: Integridad de la muestra y sus resultados

SafeLink

Una Solución Segura

Para una mayor información, contacte con:

Ortho-Clinical Diagnostics

a Johnson & Johnson company

Paseo de las Doce Estrellas, 5 - 7 • Campo de las Naciones. 28042 Madrid • Tel. 91 722 85 02 / 91 722 84 80 - Fax. 91 722 84 99

La Junta informa

Dr. M Algora Weber / Secretario SETS

➜ El presidente de la SETS, junto con el Dr. Pla (Director del BST de Barcelona), mantuvo una reunión con la directora de la Agencia Española del Medicamento para explicar distintas cuestiones relacionadas con la transfusión. Se transmitió la opinión de la SETS y del Comité Técnico de Directores referente a la necesidad de retirar la determinación de la ALT en el escrutinio general de las donaciones de sangre por considerarla una técnica obsoleta. Ello pasaría por modificar el registro de los productos hemoderivados de la Industria Fraccionadota Española. El Ministerio comparte nuestro criterio y se ha comprometido a solucionar el tema en breve para que dicha determinación no sea obligatoria.

En una reunión mantenida con la directora general de salud pública el pasado mes de enero se acordó prolongar el acuerdo Ministerio – SETS/AEHH para que el funcionamiento de la oficina de hemovigilancia no se interrumpa. A lo largo de este año se revisarán las condiciones para que dicha oficina siga funcionando y pasará a ser tutelada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

En esa misma reunión se propuso hacer un convenio piloto, parecido al de la oficina de hemovigilancia, para que el CAT pudiera ser reconocido oficialmente como entidad certificadora de la calidad de los distintos servicios transfusionales y servicios de transfusión.

Próximamente se firmará el acuerdo con la organización nacional de transplante para que el CAT y el JACIE sean reconocidos como entidades con capacidad de certificación de los servicios de precursores hematopoyéticos.

El director del boletín de la SETS solicitó al director de Transfusión Medicine la posibilidad de que esta revista de indudable categoría científica fuera el órgano de expresión oficial de la SETS. Mientras estamos pendientes de obtener respuesta favorable, se intentará gestionar con la editora Blackwell la compra de artículos relevantes, su traducción y posterior publicación en nuestro Boletín.

El Dr. Fernández Montoya ha propuesto la creación de un grupo de trabajo sobre "Medicina basada en la evidencia". Todas las personas que estén interesadas en formar parte de dicho grupo deben ponerse en contacto con el Dr. Fernández Montoya, del CRTS de Granada.

La Junta Directiva tradujo la "Guía Práctica de Medicina Transfusional" de la Dra. Pétrides que fue distribuido gratuitamente a los socios. Se ha realizado también una nueva edición de la guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Así mismo se ha editado la Guía Práctica de Cuidados Enfermeros en el donante de hemocomponentes. Ambas serán, así mismo, distribuidas gratuitamente entre los socios.

En octubre se va a realizar en colaboración con la Escuela Andaluza de Salud Pública un curso sobre "colectas de sangre: desarrollo de competencias de liderazgos de equipos" en Granada. ■

Acuerdos de la Reunión del Comité Técnico de Directores de Centros de Transfusión y Bancos de Sangre (22/marzo/2006)

I Prat / Coordinador. CRTS de Màlaga.

➜ **1. Consentimiento informado para donantes.**

El Comité Técnico de Directores, considera necesario que la información al donante y el consentimiento informado sean únicos en todo el Estado. Los miembros del Comité se comprometen a remitir al Dr. Isidro Prat los modelos utilizados en cada Centro.

2. Plan de Emergencia Estatal.

El Dr. Ramón Plá, coordinador del grupo de trabajo que elabora el Plan de Emergencia, informa que se ha avanzado en distintas áreas. En la próxima reunión, se presentarán los siguientes documentos:

1. Guía para centros de transfusión,
2. Protocolo de actuación en comunicación,
3. Transporte de los componentes,
4. Protocolo de coordinación con Protección Civil.

3. ALT.

Se informa que tras mantener una reunión con Dª María del Val Díez Rodrigálvarez, actual Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y con D. Emilio Vargas, Subdirector de Medicamentos de Uso Humano, se iniciaron los trámites para modificar el registro de los productos plasmaderivados de Grifols eliminando la ALT por considerarla una técnica obsoleta. Nos consta que Grifols ya ha presentado la solicitud y que la Agencia Española del Medicamento está realizando los trámites administrativos para su modificación que no se prolongarán más allá de dos meses.

El Comité de Directores expresa su enorme satisfacción por esta decisión y quiere hacer constar su agradecimiento a la Directora General por su decidida actuación a favor de resolver una cuestión que este Comité reclama desde hace años.

4. Leucodeplección.

Se notifica que las agencias autonómicas de evaluaciones tecnológicas de Cataluña y Andalucía, a petición del Comité Técnico de Directores, trabajarán conjuntamente para elaborar un informe sobre la leucodeplección universal.

5. Cuestiones relacionadas con el Real Decreto 1088/2005.

Se revisan diversas cuestiones relacionadas con el Real Decreto 1088/2005.

5.1. Anexo II. A. 6. El nivel plaquetario en sangre de donantes de aféresis: El número de plaquetas debe ser superior o igual a 150x109/L Consideraciones: Entendemos que se refiere exclusivamente a donantes de plaquetaféresis. También entendemos que esta determinación se realizará durante el proceso.

5.2. Plasma solidario. Debe incluirse este producto por su utilidad en exanguinotransfusión.

5.3. Plasma de emergencia. En el Artículo 20. Seguridad del plasma. Debe añadirse: Salvo en situaciones de emergencia.

5.4. Anexo V. Requisitos de calidad de la sangre y los componentes sanguíneos. El Comité de Directores considera que se deben exigir niveles de Factor VIIIc iguales en plasma de cuarentena y en inactivado.

6. Codificación única a nivel estatal.

El Comité de Directores considera imprescindible disponer de una codificación única donantes, donaciones y productos que garantice la trazabilidad en la totalidad del Estado. Consideramos que sólo se puede conseguir implantando el código ISBT128 y resolviendo problemas técnicos informáticos de centros y servicios de transfusión.

Entendemos que el Ministerio de Sanidad y Consumo, con la colaboración del Comité Técnico de Directores, debe disponer de un órgano responsable efectivo de la hemoterapia del Estado, que coordine, entre otras, la implantación de la codificación ISBT128 que garantice la trazabilidad, la hemovigilancia, la activación de la Red Nacional de Centros y Servicios de Transfusión y las alertas en situaciones de crisis.

Forman el Comité Técnico de Directores:

V. Vicente (Centro Regional de Hemodonación de Murcia), D. Prados (Centro de Transfusión Sanguínea de Huelva), J. Cabrera Riande (Centro de Transfusión de Galicia), A. Martín (Instituto Canario de Hemodonación), R. Olmos (coordinación bancos de sangre de Castilla-La Mancha), R. Roig (Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana), MA Vesga (Centro Vasco de Transfusión y Hemoderivados), A. Forteza (Banc de Sang de Balears), L. Blanco (Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid), R. Pla (Banc de Sang i de Teixits de Cataluña), A. Medarde (Banco Comunitario de Navarra), V. Hermosa (Banco de Sangre de Cantabria), Fco. García-Menéndez Tevar (Centro Comunitario de Transfusión de Asturias), E. Castro (Centro de Donación de Cruz Roja. Madrid), E. Franco (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Sevilla), JL Gómez Villagrán (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Córdoba), A. Salat (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Cádiz), A. Fernández Montoya (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada), I. Prat (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Málaga), JM Brull (Centro de Transfusión de Extremadura), L. Barbolla (Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla-León). ■

Acuerdo entre el Comité de Acreditación en Transfusión (CAT), la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Joint Accreditation Committee of ISHAGE Europe and EBMT (JACIE)

➜ La Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, han establecido un acuerdo de colaboración con el Ministerio de Sanidad para desarrollar e implantar un sistema de acreditación de los centros que realizan extracción, procesamiento e implante de progenitores hematopoyéticos. Esta acreditación se realizará utilizando los estándares CAT y JACIE.

Creemos que se ha logrado firmar un acuerdo apropiado al nuevo ordenamiento donde las sociedades científicas y el Ministerio trabajan conjuntamente para mejorar la calidad de las actuaciones sanitarias, en este caso los progenitores hematopoyéticos. La conjunción de intereses y el trabajo positivo de los profesionales van a elevar la calidad transfusional en España. Corren buenos tiempos para la acreditación. Enhorabuena a todos.

Isidro Prat - Presidente de la SETS

El texto del acuerdo es el siguiente:

Las partes

MANIFIESTAN

I.- La búsqueda y el mantenimiento de la calidad constituyen una meta y una exigencia ética de todo sistema sanitario como variable estratégica que permite garantizar su supervivencia, aceptación social y científica, su seguridad, eficiencia y mejora continuada.

La acreditación y certificación externa, bajo criterios y estándares internacionalmente reconocidos e independientes, son valiosas herramientas de fomento y garantía de calidad para las Administraciones Sanitarias, para los profesionales y para los ciudadanos que han de situarse en el centro de todos los esfuerzos.

II.- La Organización Nacional de Trasplantes (en adelante ONT), tiene entre sus fines los de coordinar las actividades de donación, extracción, preservación, distribución, intercambio y trasplante de órganos y tejidos en el conjunto del sistema sanitario español, de conformidad con lo previsto en su propio Estatuto y en el Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos; así como la coordinación territorial en materia de trasplante de órganos, tejidos y células. Pudiendo actuar como entidad técnica para la evaluación y acreditación de los centros y servicios autorizados para estas actividades.

III.- Accreditation Committee Of Ishage Europe And EBMT (en adelante JACIE), es un organismo sin ánimo de lucro desarrollado por Euro-ISHAGE (International Society for Hemathoterapy and Graft Engineering) y por la EBMT (European Society of Blood and Marrow Transplantation) cuyo objetivo primordial es la promoción de la calidad en la practica médica de los centros y de los laboratorios que participan en la extracción, procesamiento y trasplante de progenitores hematopoyéticos a través del desarrollo de un programa voluntario de acreditación de centros a nivel europeo.

IV.- La Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, entre sus actividades, tienen constituido desde el año 1973 el Comité de Acreditación de Transfusión (CAT), que depende funcionalmente de las Juntas directivas de ambas sociedades científicas. Su principal finalidad es la acreditación de los Centros de Transfusión, los Servicios de Transfusión Hospitalarios y las Unidades de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) en el territorio español. El CAT fundamenta sus acreditaciones en el cumplimiento de estándares de calidad, de equivalencia internacional, y posee una alta e histórica reputación en su actividad como entidad acreditadora.

V.- El JACIE y el CAT, por razón de su comunidad de intereses en torno a la acreditación de Unidades de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas, suscribieron los Acuerdos de 27 de octubre de 2005 para la realización conjunta de la acreditación de dichas unidades, en los que se efectúa una distribución de responsabilidad y actividades a realizar por cada una de ellas en los procesos de acreditación, la designación de evaluadores, los estándares a seguir y la expedición de certificaciones; que resultan compatibles con los programas de la ONT.

VI.- La ONT, el JACIE y el CAT tienen, por tanto, una amplia concordancia de objetivos, entre otros, en el ámbito de los progenitores hematopoyéticos, reuniendo conocimiento, estructuras, protocolos y métodos orienta-

dos a la calidad de las actividades que con ellos se relacionan, de reconocido prestigio, sobre las que han desarrollado diversos programas de colaboración científica y técnica.

VII.- La Comisión Nacional de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se han pronunciado sobre la necesidad de establecer e impulsar los procesos de acreditación de los centros autorizados en España para la actuación con progenitores hematopoyéticos, sobre la base de estándares comunes internacionalmente reconocidos y avalados por las sociedades científicas; estableciendo la conveniencia de aunar esfuerzos, para este fin, entre las administraciones sanitarias y los órganos e instituciones científicos y técnicos especializados en esta materia.

En base a lo anteriormente expuesto, con el fin de ampliar y plasmar el marco de colaboración en estos ámbitos, las instituciones partícipes:

ACUERDAN

Colaborar en el desarrollo, impulso y mantenimiento de un sistema de acreditación y certificación de calidad de centros autorizados para la obtención, procesamiento e implante de progenitores hematopoyéticos, de carácter voluntario para los mismos, de ámbito nacional, bajo criterios objetivos y estándares internacionalmente reconocidos y avalados por las sociedades científicas.

Todo ello con carácter independiente, sin ánimo de lucro –sin perjuicio del resarcimiento de los costes incurridos- y sin detrimento de las competencias sobre la materia de las Comunidades Autónomas y de la Administración General del Estado.

Bajo las siguientes:

ESTIPULACIONES

PRIMERA.- Comité Conjunto de Acreditación.

La ONT, la JACIE y el CAT constituirán un Comité conjunto para la acreditación de centros autorizados para la obtención, procesamiento e implante de progenitores hematopoyéticos en España, compuesto por nueve miembros designados, en número de tres, por cada una de las partes firmantes. Tres de estos miembros serán el Coordinador Nacional de Trasplantes, el máximo representante en España de JACIE y el coordinador del CAT. El resto de los miembros serán nombrados de forma paritaria por los responsables de las organizaciones que integran el Comité.

La presidencia de este Comité recaerá en uno de los tres representantes natos, por periodos de un año, con carácter rotatorio entre las tres organizaciones firmantes, estableciéndose la primera presidencia y las rotaciones siguientes por elección y acuerdo del Comité una vez constituido.

SEGUNDA.- Funciones del Comité Conjunto de Acreditación.

Serán funciones del Comité Conjunto de Acreditación:

Elegir su primer Presidente y establecer el turno de rotación de la Presidencia entre las entidades partícipes.

Establecer las normas de funcionamiento del Comité de acuerdo con lo previsto en el presente Acuerdo de Colaboración, a los principios de objetividad, paridad y transparencia, y a los usos de la actividad de acreditación y certificación independiente.

Estas normas de funcionamiento deberán considerar los mecanismos de participación de los órganos expertos en la materia de las Comunidades Autónomas, que deberán contemplar, al menos, el derecho a conocer y ser oídos respecto a las características generales del programa, a conocer las certificaciones otorgadas en el ámbito de cada Comunidad y a ser oídos en las actuaciones de evaluación y certificación que se sigan sobre los centros solicitantes.

Mantener actualizado el programa de acreditación y el sistema organizativo, utilizando los criterios y estándares del JACIE adaptados en nuestro país por el CAT, para lo que podrá constituir las comisiones asesoras de expertos y grupos de trabajo que considere necesarios.

Mantener actualizados los requisitos profesionales para integrar los equipos evaluadores, el plan de formación de los mismos y el registro correspondiente.

Recibir las solicitudes de acreditación de los centros interesados y disponer la ejecución del proceso de acreditación bajo el sistema organizativo que se haya establecido.

Aprobar y expedir el certificado de acreditación a los centros que se les conceda de acuerdo con las condiciones del programa, manteniendo el registro correspondiente.

Considerar y promover, en su caso, las acciones de mantenimiento y mejora del programa que correspondan, por iniciativa propia o a propuesta de los órganos colegiados expertos del Sistema Nacional de Salud.

Establecer planes de actuación para alcanzar la acreditación de todos los centros de extracción-procesamiento-criopreservación y de las unidades clínicas de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Elaborar el informe anual de los centros acreditados.

Elaborar el informe de actividad del Comité.

Resolver por mutuo acuerdo las dudas y controversias que puedan suscitarse en la ejecución e interpretación de este Acuerdo de Colaboración.

Las funciones, registros, actividades o tareas del Comité Conjunto de Acreditación podrán ser encomendados por éste, bajo su supervisión y tutela, a una o varias de las entidades participantes en este Acuerdo, en función de la disponibilidad o idoneidad de su estructura y medios.

TERCERA.- Compromisos de las entidades participantes en el Acuerdo.

La ONT, la JACIE y el CAT, en virtud de este Acuerdo, se comprometen conjuntamente a no impulsar ni participar en otros Programas de la misma naturaleza y materia en España, así como al desarrollo de las siguientes actuaciones:

Participar activamente y prestar la mejor colaboración que precise el Comité Conjunto de Acreditación con arreglo a los medios y capacidades de cada institución.

Reconocer y respaldar el Programa de Acreditación de Centros de Extracción, Procesamiento y Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos desarrollado en España al amparo del presente Acuerdo, así como las certificaciones que en su virtud se expidan.

Impulsar y avalar el reconocimiento internacional de las certificaciones otorgadas a centros españoles en virtud de este Programa de Acreditación.

Reconocer, respaldar y colaborar en los cursos de formación de auditores y evaluadores en España, impulsando y avalando el reconocimiento internacional de las competencias que les otorgue el Programa español.

Favorecer la máxima difusión del Programa y la inclusión en el mismo de los centros autorizados para extracción, procesamiento y trasplante de progenitores hematopoyéticos en España.

CUARTA.- Efectos, vigencia y modificación.

El presente Acuerdo de Colaboración constituye una adhesión de voluntades hacia los fines descritos y no constituye, por sí mismo, compromiso de gasto u obligación material para ninguna de las partes.

El presente Acuerdo entrará en vigor el día de su otorgamiento y tendrá vigencia inicial por tres años a contar desde dicha fecha, pudiendo ser prorrogado, mediante acuerdo expreso, por periodos iguales o inferiores al inicialmente pactado.

El contenido de este Acuerdo podrá ser modificado cuando las necesidades lo aconsejen mediante acuerdo expreso de las partes que lo suscriben. ■

➜ **LIBROS.** Descarga PDF desde la web de la SETS

(www.sets.es)

Estándares Acreditación en Transfusión Sanguínea.
CAT.
3ª edición
2006
124 páginas
17x24 cm.

Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos
SETS.
3ª edición. 2006
104 páginas
12,5x16,5 cm.

Necrológica. Dr. Scott Murphy. 1936-2006

Dr. M Lozano Molero / Servicio de Hemoterapia y Hemostasia Hospital Clínic Provincial Barcelona.

➜ El pasado 13 de abril falleció, después de una larga batalla contra un linfoma, el Dr. Scott Murphy, pionero de la preparación, almacenamiento y transfusión de concentrados de plaquetas.

Scott Murphy se licenció en medicina en la Universidad de Yale en 1958 y se doctoró en la Universidad de Columbia en 1962. Tras servir en el ejército americano entre 1963 y 1965 completó la especialidad de medicina interna en el Hospital Peter Bent Bringham en Boston y la de hematología en el Centro Médico Presbiteriano de la Universidad de Pensilvania. Desde su vuelta a Pensilvania en 1975, trabajó en la Fundación Cardeza como director asociado del banco de sangre durante casi 18 años y desde 1993 para la Cruz Roja Americana como director médico. Desde 1969, fecha de su primera publicación en el New England Journal of Medicine sobre los efectos nocivos del almacenamiento de los concentrados de plaquetas a 4°C, sus investigaciones han constituido los pilares sobre los cuales los métodos modernos de preparar, almacenar y transfundir plaquetas se han ido edificando.

Su prestigio y autoridad en este terreno han sido tan grandes que su sugerencia para validar nuevos procedimientos para la preparación de concentrados de plaquetas (Transfusión 2004; 44:131-3) fue aceptada por la Food and Drug Administration como criterio de aprobación. Su pasión por su profesión y por mejorar la calidad de los concentrados de plaquetas, lo mantuvo activo hasta sus últimos días y de hecho aparece en el número de abril en la revista Transfusion una publicación suya; el mismo mes de su fallecimiento.

La obra del Dr. Murphy ha sido internacionalmente reconocida y durante su vida recibió numerosos premios y distinciones entre otros el Memorial Karl Landsteiner de la Asociación Americana de Bancos de Sangre. Durante cuatro años fue el coordinador del grupo de trabajo internacional BEST (Biomedical Excellence for Safer Transfusión).

Los que tuvimos el privilegio de tratarlo, lo recordaremos como un apasionado de las plaquetas y un guía que nos animaba a buscar la respuestas a aquello que aún desconocemos aplicando el más estricto método científico. Pero también como un compañero entrañable y distinguido, siempre elegante con su sempiterna corbata de lazo, amante de la buena mesa y de la música clásica.

Todos aquellos que trabajan por conseguir unos concentrados de plaquetas más seguros y eficaces para la transfusión y los muchos pacientes que se han beneficiado de sus contribuciones le echaremos de menos. ■

Necrológica. Robert RA Coombs. 1921-2006

➜ El Profesor Robin Coombs, inmunólogo, nació en Londres el 9 de Enero de 1921 y falleció en Cambridge el 25 de Febrero de 2006.

El Profesor Coombs describió en 1945 junto con Mourant y Race el test de la antiglobulina o test de Coombs, para detectar los anticuerpos Rh en las embarazadas Rh (D) negativas. El test de Coombs, que se ha utilizado para la detección de numerosos anticuerpos permitió el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. Actualmente es una de las pruebas rutinarias en las pruebas pretransfusionales. La prueba tal como fue descrita y con las modificaciones introducidas posteriormente es una de las herramientas más importantes para la seguridad transfusional y el diagnóstico de la EHRN.

El Prof. Coombs ocupo diversos cargos como inmunólogo en la Universidad de Cambridge hasta llegar a ser profesor de Inmunología en dicha Universidad. ■

Hemeroteca

Dra. M Corral / Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

➜ **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** *George GN. N Engl J Med 2006; 354: 1927- 35*

Se trata de una buena , desde mi punto de vista , revisión de esta enfermedad que tanto interés despierta, y de la que tantas áreas aún son inciertas.
Os resumo lo que me parecen puntos esenciales de los diferentes apartados en los que George estructura la revisión:

1. El problema clínico

Esencial el reconocimiento precoz , que puede ser difícil debido a la variedad de presentaciones y la falta de criterios diagnósticos específicos**. La pentada diagnóstica histórica:** anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteraciones neurológicas y renales y fiebre, ha dado paso, tras el reconocimiento de la eficacia de instaurar lo más precozmente posible el recambio plasmático terapéutico (RPT), a dos criterios diagnósticos, la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia, sin causa alternativa aparente en adultos.
Se ha descrito en estos enfermos deficiencia importante (< 5%) de la metaloproteasa ADAMTS 13. Su déficit supone el acúmulo de grandes multímeros de factor Von Willebrand en el plasma, lo que aumenta la capacidad de reacción con las plaquetas y causa trombos de plaquetas diseminados característicos de la PTT.
El cambio en los criterios diagnósticos ha supuesto un incremento de siete veces el número de enfermos tratados de PTT.
Los niños con estos dos datos diagnósticos y fallo renal tras diarrea, se consideran como síndrome hemolítico urémico (SHU); en ellos no se ha descrito la deficiencia de ADAMTS 13, y el estándar del tratamiento no es el RPT.
La revisión excluye también la PTT congénita causada por mutaciones del gen ADAMTS 13 y el SHU causado por disrregulación del complemento debido a mutaciones en los genes para el factor H y cofactores de proteinas demembrana.

2. Estrategias y evidencia

La diversidad de datos clínicos con que se presenta (dolor abdominal, naúseas , vónmitos, y cansancio) se relaciona con la presencia de trombos microvasculares en muchos órganos, que a veces (25%) preceden en semanas al diagnóstico.
El 50% aproximadamente tienen síntomas neurológicos, siendo infrecuente la fiebre.
Los tests diagnósticos de laboratorio clave son: anemia microangiopática (la presencia de dos o más esquistocitos en el frotis de SP, en campo de 100 aumentos, sugiere hemolisis microangiopática), la trombopenia, aumento de LDH en suero, Coombs directo negativo. Un tercio de los enfermos pueden tener elevaciones transitorias de la creatinina sérica, siendo infrecuente el fracaso renal agudo.
Es obligado descartar otras causas potenciales de estos signos y síntomas, sepsis, carcinoma diseminado e hipertensión maligna.
Es especialmente complicada la evaluación de las mujeres embarazadas, puesto que los signos característicos de PTT pueden darse en la preeclampsia grave, eclampsia y el s. de Hellp.
Las circunstancias de la presentación son de gran interés, y en enfermos en unidades de cuidados críticos la presencia de anemia, incluso con esquistocitos en frotis y trombopenia, raramente constituyen datos de PTT.
El valor de la medida de ADAMTS 13 e inhibidores sigue siendo incierto. Hay variaciones entre diferentes técnicas, y las medidas in vitro puede no correlacionrse con la actividad in vivo. En nueve estudios de cohorte en enfermos con PTT, la deficiencia de ADAMTS 13 fue del 33%.Hay otros trastornos que cursan con déficit de ADAMTS 13, y hay enfermos con PTT y actividad de ADAMTS 13 normal.
Incluso tras el diagnóstico inicial de PTT idiopática es obligada la evaluación contínua de los enfermos; en el Registro de PTT/ SHU de Oklahoma el 10% de los enfermos con este diagnóstico inicial fueron diagnosticados de sepsis o cáncer diseminado.

3. Manejo

En los adultos el RPT es el único tratamiento del que existen datos firmes de su efectividad. La infusión de plasma permanece como apropiada para enfermos con PTT en los que no puede iniciarse de forma inmediata el RPT. Aunque la eficacia del RPT se ha atribuido a la eli-

minación de los autoanticuerpos ADAMTS 13y el reemplazamiento de su actividad con el plasma normal, los RPT parecen ser efectivos tanto en enfermos con déficit severo de ADAMTS 13 como en los que no tienen la deficiencia.
No ha podido demostrarse en estudios aleatorizados la superioridad del plasma sobrenadante de crioprecipitados frente al plasma fresco congelado (en este momento cuarentenado).
Sobre la base de los estudios observacionales los RPT deben ser de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos, diarios hasta que el recuento de plaquetas sea normal; la normalización de la LDH es también un marcador de respuesta al tratamiento.

Agentes inmunosupresores

Dado que se presume una base autoinmune de la PTT idiopática, pese a la efectividad del RPT podrían esperarse exacerbaciones cuando se interrumpa este tratamiento, o incluso recidivas tras la obtención de la remisión completa. Un tratamiento inmunosupresor adicional es usual con el objetivo de hacer la respuesta duradera, usándose en primera línea los corticoides. Si se requieren tratamiento adicionales para obtener la remisión hay pequeñas series que sugieren el beneficio de tratamientos más inmunosupresores con vincristina, rituximab, ciclofosfamida o ciclosporina, pero faltan estudios clínicos que guíen el uso de los inmunosupresores.

Remisión y riesgo de recidiva

Las recidivas son más frecuentes en enfermos con deficiencias graves de la actividad de ADAMTS 13, la mayoría en el primer año, aunque pueden producirse años después del episodio inicial. Pequeñas series de enfermos muestran tasas de recidiva inferiores en enfermos esplenectomizados o tratados con rituximab. La estrategia recomendada es la vigilancia clínica de los enfermos en remisión, para la detección precoz de cualquier signo o síntoma.
En las mujeres jóvenes la preocupación de recidivas ante futuros embarazos constituye una gran preocupación, sin embargo no existe la evidencia para este temor.

4. Áreas de incertidumbre

El artículo incluye una tabla con las categorías clínicas de los síndromes de PTT adquiridos. Puede ser difícil distinguir la PTT de otras condiciones con características clínicas similares. El RPT se recomienda para los enfermos que cumplan los criterios diagnósticos y que no tienen explicación alternativa para esos hallazgos. Su eficacia para alguna categoría, por ejemplo la asociada a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos , es incierta o improbable.
En adultos con PTT precedida de diarrea sanguinolenta o toxicidad inmune mediada por medicamentos, el beneficio del RPT se sustenta sólo en series de casos.
La duración óptima del tratamiento se desconoce. Una vez que el enfermo alcanza la remisión no hay certeza de la eficacia de ningún tratamiento

5. Guías

Las guías de la AABB y el ASFA recomiendan como tratamiento estándar el RPT diario de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos con plasma. Las Guías Británicas recomiendan que el tratamiento continúe dos días después de haber alcanzado 150000 plaquetas /?l y el uso de glucocorticoides en todos los enfermos.

6. Conclusiones y recomendaciones

Lo fundamental es un alto índice de sospecha para un diagnóstico rápido, debiendo realizarse, ante la combinación de anemia y trombopenia inexplicable, la búsqueda de esquistocitos en el frotis de sangre periférica, y el inicio precoz de los RPT.
El autor incluye un algoritmo para el manejo inicial de un episodio diagnosticado clínicamente de PTT.

➜ **Impact of anemia on and mortality in older adults.** *Culleton BF, Manns J., Zhang J. et al. Blood 2006; 107: 3841- 3846.*

La anemia es un hallazgo común en los ancianos, sin embargo es incierto su significado pronóstico. Los autores realizan el estudio de 17030 sujetos mayores de 66 años identificados entre el 1 de julio y 31 de diciembre del 2001, y a quienes realizan el seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2004.
Los análisis realizados buscaban la asociación entre anemia (definida como Hb < 110g/L) y Hb y mortalidad de todas las causas, hospitalización de todas las causas y hospitalización por problemas cardiovasculares específicamente.
En el periodo de tiempo estudiado se produjeron 19983 muertes y 7278 hospitalizaciones.
En enfermos con función renal normal, tras los ajustes por edad, sexo, diabetes mellitus y comorbilidad, la anemia estuvo asociada con un aumento del riesgo de muerte, primera hospitalización por cualquier causa y primera hospitalización por problemas cardiovasculares.
El riesgo de mortalidad más bajo ocurrió para valores de Hb de 130- 150 g/L para las mujeres y de 140- 170 g/L para varones.
La anemia se asoció a un aumento del riesgo de muerte y hospitalización en los adultos más ancianos.
los autores se plantean la necesidad de redefinir los valores “normales” de Hb en los ancianos. Se necesitarían ensayos clínicos para determinar si la corrección de la anemia mejora la cantidad y calidad de vida en esta población. ■

Normas de publicación en el boletín de la SETS

Presentación y estructura de los trabajos.

➜ Los trabajos se acompañarán de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la aseveración de no haber sido publicados anteriormente ni estar simultáneamente enviados a otra publicación. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente del Boletín de la SETS y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso del Director y del Equipo de redacción del mismo. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva al Boletín de la SETS todos los derechos de reproducción, distribución, traducción, comunicación pública, transformación y colección (por cualquier medio o soporte, incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo durante el plazo máximo de vigencia en cada momento fije la ley para estos derechos, y para todo el mundo.

Los trabajos se enviarán mecanografiados en hojas de tamaño DIN A4, a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones), dejando un margen a la izquierda de, al menos, 3 cm. Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho. En la primera hoja se indicarán, en el orden que aquí se establece, los siguientes datos: título del artículo, nombre y apellidos de los autores, nombre completo de centro en que se ha realizado el trabajo y dirección completa del mismo. A continuación se especificará la persona con la que debe mantenerse la correspondencia, su dirección completa, correo electrónico, un número de teléfono y de FAX donde pueda ser más fácil contactar con el autor.

Originales. Vendrán acompañados de un resumen que deberá estructurarse en: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión y tener una extensión aproximada de 250 palabras. En dicha página se incluirán de tres a diez palabras claves obtenidas del Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus/Medline, disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser,cgi, en inglés y español.

A continuación seguirán las hojas con el texto del artículo en el que los distintos apartados (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía) se sucederán sin interrumpir página. La bibliografía se comenzará en hoja aparte y se redactará de acuerdo con los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y conocidos como normas de Vancouver. Seguidamente se incluirán las tablas (cada una en una hoja) y ordenadas correlativamente. Al final se incluirán las figuras, gráficos, fotografías, etc., presentadas dentro de un sobre y convenientemente identificadas indicando con una flecha en el reverso su adecuada orientación. En dicho sobre, en hojas aparte, se incluirá una lista con los pies de tablas y figuras. Se aceptarán diapositivas o fotografías. Las fotografías se remitirán en blanco y negro o bien en archivo fotográfico electrónico con una resolución de 300 puntos por pulgada. Los gráficos deben realizarse con ordenador.

La extensión máxima del texto será de 12 páginas y se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Sólo extraordinariamente se permitirá rebasar esta extensión.

Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a seis.

Casos clínicos. Se aceptarán fundamentalmente los casos que destaquen por su carácter insólito o su interés práctico. La extensión máxima del texto será de 5 páginas y se admitirán hasta 2 figuras y 2 tablas. El orden a seguir será el mismo que en los Originales, pero disminuyendo al mínimo los detalles metodológicos. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

Cartas al director. Podrán aportarse como tales comentarios a artículos publicados recientemente en el Boletín y observaciones o experiencias no relacionadas con material publicado a condición de que sean resumidas en un breve texto. La extensión máxima del texto será de 2 páginas y podrá admitirse hasta una figura y una tabla. Si es preciso, puede incluirse bibliografía que en ningún caso superará las 5 citas. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

Revisiones. Aunque habitualmente se efectúan por encargo, podrán aceptarse revisiones que intenten poner al día un tema de interés en medicina transfusional acompañadas de detalle bibliográfico más extenso. La extensión máxima del texto será de 10 páginas y se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas. Solo extraordinariamente se permitirá rebasar esta extensión.

Otras instrucciones a considerar

Unidades. La revista aceptará unidades convencionales de medida.

Agradecimientos. Cuando se considere necesario se citará a las personas centros o entidades que haya colaborado en la realización del trabajo.

Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el texto constará siempre la numeración de la cita en números volados. Los nombres de la revistas deben abreviarse de acuerdo con el Index Medicus/ Medline; consultar "List of Journal Indexed" que publica todos los años el Index Medicus en el número de enero, o bien consultar la base de datos de revistas disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser,cgi. Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se elaborarán según normas de Vancouver, disponibles en. http://www.icmje.org/

Se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas. No pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los trabajos aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en citas bibliográficas como "en prensa", especificando el nombre de la revista precedido por la expresión (en prensa) entre paréntesis.

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

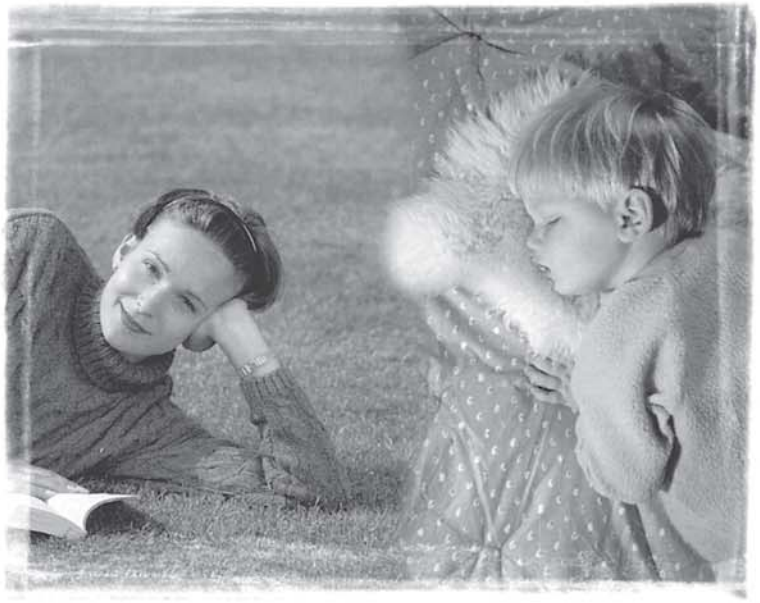
Información para los autores

1. El Consejo de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará de su aceptación.
2. Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Equipo de Redacción se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. El Boletín de la SETS no acepta la responsabilidad de las afirmaciones realizadas por los autores.
3. Los manuscritos se enviarán:

– Por correo postal, por triplicado, acompañados de un disquette o CD conteniendo el documento en formato WORD, junto con una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado al Boletín de la SETS. La dirección es: Dr Eduardo Muñiz-Diaz. Banco de Sangre. Hospital Sant Pau. Avda Padre Claret 167. 08025-Barcelona.

– Por correo electrónico a la dirección: emuniz@hsp.santpau.es incluyendo la carta de presentación.

Desde el donante hasta el receptor



La seguridad integral en el diagnóstico transfusional

ABBOTT PRISM

ANALIZADOR MULTIPARAMÉTRICO PARA EL CRIBADO VIROLÓGICO DE LA SANGRE TOTALMENTE AUTOMATIZADO. CON LA TECNOLOGÍA MÁS AVANZADA POR QUIMIOLUMINISCENCIA.

- Monitorización continua.
- Procesamiento de 160 muestras/hora para 5 ensayos (800 test).
- Primeros resultados disponibles en sólo 54 minutos.
- Diseñado y desarrollado para el cumplimiento de Normas GMP.
- Sistema aprobado por la FDA.

Con toda nuestra experiencia en Transfusión.

ABBOTT CIENTIFICA
Costa Brava 13 • 28034 Madrid

BYPASS

Boletín de inscripción de la SETS

Remitir a: SETS - Apartado de Correos 40078 - 28080 Madrid

1. *Apellidos y nombre:* _____

2. *Domicilio particular:* _____ *D.P.:* _____
   Ciudad: _____ *provincia:* _____ *teléfono:* _____

3. *Nombre y dirección de la institución o lugar de trabajo:*
   Nombre: _____
   Dirección: _____ *D.P.:* _____
   Ciudad: _____ *provincia:* _____ *teléfono:* _____ *e-mail:* _____

4. *Indique la dirección preferida para su correspondencia:* ❑ *particular* ❑ *laboral*

5. *Curriculum del solicitante:*
   Profesión: _____ *título:* _____ *grado académico:* _____
   Especialidad: _____ *otros títulos:* _____
   Puesto que ocupa en su organización: _____
   Áreas principales de trabajo: _____
   Otros puestos desempeñados con anterioridad y fechas: _____

6. *Socios que avalan su solicitud de ingreso en la S.E.T.S.:*
   A) apellidos y nombre: _____
   Lugar de trabajo: _____ *provincia:* _____
   D.P.: _____ *ciudad:* _____ *provincia* _____
   B) apellidos y nombre: _____
   Lugar de trabajo: _____ *provincia:* _____
   D.P.: _____ *ciudad:* _____ *provincia* _____

7. *De ser admitida mi solicitud, declaro aceptar los estatutos de la S.E.T.S. y comprometerme a su cumplimiento adjunto acompañado orden a mi entidad bancaria para el correo de las cuotas de la S.E.T.S.*

Fecha: _____ *firma:* _____

S.R. director:
Entidad: _____ *oficina:* _____
Domicilio: _____ *ciudad:* _____ *provincia:* _____
Autorizo el cobro de los recibos que con cargo a mi cta. nº: _____
De esa entidad, pase periódicamente la sociedad española de transfusión sanguínea.

Fecha: _____ *firma:* _____
Apellidos y nombre: _____
Dirección: _____ *D.P.:* _____ *ciudad:* _____ *provincia* _____

Agenda 2006

➜ **XXIX Congreso Internacional de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea** 2-7 septiembre 2006

Cape-Town. Sudáfrica
isbt@eurocongres.com
httpp://www.isbt-web.org/congresses

➜ **AABB Annual Meeting and TXPO 2006**

21-24 Octubre 2006
Miami Beach. Fl. USA
www.aabb.org

➜ **XLVIII Reunión Nacional AEHH y XXII Congreso Nacional SETH**

26-28 Octubre 2006
Granada
www.aehh.org

➜ **III Congreso de Medicina Transfusional de Serbia y Montenegro**

8-11 Noviembre
Belgrado Serbia
www.transfmed2006.org

Todos los asociados que deseen ver publicados en la Agenda los eventos que organicen o tengan noticia de ellos, por favor enviarlo a:
e-mail: cmartinvega@telefonica.net

Página WEB de la SETS

www.sets.es

Antes

Un día en el banco de sangre:

Cumplir la demanda de componentes sanguíneos seguros.

Cumplir requerimientos estrictos y pautas de trabajo rigurosas para asegurar la calidad.

Asegurar la estandarización y la alta calidad de los componentes a la vez que se incorporan nuevas prácticas y tecnologías.

Ahora, maneja todas estas prioridades y otras, con presupuestos ajustados, restricciones de personal y con un número de donantes cada vez más escaso.

Si el entorno de la transfusión hace que te sientas como en una prueba de supervivencia, es por que tal vez lo sea.

Ahora

Hay una forma de prosperar. El ALYX Component Collection System combina la recolección, la separación y la leucoreducción en un proceso único, integrado y automatizado.

El funcionamiento es simple e intuitivo. Los componentes cumplen todos los estándares de calidad de forma consistente. Mejora la productividad. Se alivia la carga de trabajo del personal.

Ligero, manejable, y fácil de aprender, el sistema va contigo y crece contigo. El tiempo de escasez de recursos en los bancos de sangre puede ser pronto cosa del pasado.

Ahora hay una solución mejor para la recolección de componentes.
Te invitamos a probar el ALYX System por ti mismo.
Contacta hoy con tu representante de Baxter.

www.baxtertransfusiontherapies.com

Baxter

ALYX
COMPONENT COLLECTION SYSTEM

Realize the potential

©2004 Baxter Healthcare Corporation Baxter, ALYX y el diseño del triangulo abstracto, y Realize the potential son marcas comerciales de Baxter International Inc.
ECP 306 Ed:06/04