Volumen 19 (2); 2007

# SETS

Nº 64

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea

XVII[th] Regional Congress, Europe
International Society of Blood Transfusion

**Dr. Luz Barbolla**
*Congress President*

**Dr. Carlos Marfull**
*Local Chairman*
*Organising Committee*

**Dr. Eduardo Muñiz-Diaz**
*President of the*
*Scientific Committe*

**Dr. Isidro Prat**
*President of SETS*

## CONGRESS ORGANISATION

### Local Organising Committee

President Luz Barbolla
Local
Chairman Carlos Marfull
Treasurer Joan Grifols
Secretary Manuel Algora
Members Carmen Burgaleta
Emma Castro
Alfonso Gómez-Pineda
Maria Luisa Jurado
Eduardo Muñiz-Diaz
Carmen Paniagua
Isidro Prat
Pilar Torres
Miguel A. Rodriguez
Isabel Sanjuan

### Local Scientific Committee

Chairman Eduardo Muñiz-Diaz
Members Salvador Oyonarte
Luis Larrea González
Erkuden Aramburu Urtasun
Maria Teresa Jiménez
Miguel Angel Pérez-Vaquero
Jose Luis Bueno

### SETS Executive Committee

President Isidro Prat
Vice
President Alejandro Forteza
Treasurer Joan Ramon Grifols
Secretary-
General Manuel Algora
Members Joan Cid
Ana M. Roman
Asunción Chaves
Luis Larrea
Pedro Muñoz

### International Advisory Committee

Olof Akerblom, *Sweden*
Jean Pierre Allain, *United Kingdom*
George Andreu, *France*
Rosario Arrieta, *Spain*
James Aubuchon, *United States of America*
Luz Barbolla, *Spain*
Mahmut Bayik, *Turkey*
Morris Blajchman, *Canada*
Anneke Brand, *The Netherlands*
Francisco Carbonell, *Spain*
Mercedes Corral, *Spain*
Geoff Daniels, *United Kingdom*
Francine Décary, *Canada*
Antonio Fernández Montoya, *Spain*
Luis Hernández Nieto, *Spain*
Masha de Haas, *The Netherlands*
Anne Hussebeck, *Norway*
Jan Jorgensen, *Denmark*
Irene Kontopoulos, *Greece*
Graciela León, *Venezuela*
Pedro Madoz, *Spain*
Wolfang Mayr, *Austria*
Brian McClelland, *United Kingdom*
Noga Manny, *Israel*
Carmen Martín-Vega, *Spain*
William Murphy, *Ireland*
Ramón Pla, *Spain*
Paolo Rebulla, *Italy*
Julia Rodriguez-Villanueva, *Spain*
Gracinda de Sousa, *Portugal*
Erhard Seifried, *Germany*
Paul Strengers, *The Netherlands*
Concha Zamora, *Spain*
Miguel Angel Vesga, *Spain*
Barbara Zupanska, *Poland*

## CONGRESS ORGANISERS

### Eurocongres Conference Management

Jan van Goyenkade 11
1075 HP Amsterdam, The Netherlands
Tel.: +31 20 679 3411
Fax: +31 20 673 7306
E-mail: isbt.madrid@eurocongres.com

### Official Housing and Travel Agent

TILESA OPC, S.L.
Londres, 17
28028 Madrid, Spain
Tel.: +34 91 3612600
Fax: +34 91 3559208
Email: isbt2007@tilesa.es

**Dirección:**
Eduardo Muñiz-Díaz

**Equipo de Redacción:**
E Aranburu
M Lozano
C Martín-Vega
I Prat
J Rodríguez-Villanueva
I Romón
M A Vesga

**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

# Programa Educacional en Español

## Sábado 23 de junio de 2007

## XVIIth Regional Congress, Europe/ XVIII Congreso de la SETS

**Dr. E Muñiz-Diaz** / Presidente del Comité Científico. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. España.

### Introducción

Uno de los retos más importantes del comité científico local del XVII congreso de la ISBT-Europa y del XVIII congreso de la SETS que he tenido la suerte de coordinar, ha sido el conseguir celebrar una jornada educacional íntegramente en castellano, una de las cuatro lenguas habladas en España, la más mayoritaria y nuestro nexo histórico de unión con los pueblos que conforman la comunidad latinoamericana. Esta era, de entrada, la estrategia necesaria para atraer al mayor número posible de colegas latinoamericanos, más allá de los atractivos que les pudiera ofrecer el programa científico y la elección de Madrid como emblemática sede. Hay que agradecer a la ISBT en la persona de su secretario, Dr P Strengers, las facilidades que nos han brindado para hacer posible esta idea que lejos de no ser comprendida, ha sido apoyada y refrendada por la traducción simultánea que vamos a disfrutar en todas y cada una de las sesiones del programa científico.

La jornada de hoy, 23 de junio de 2007, representa la culminación de nuestro reto. Gracias a todos cuantos lo han hecho posible, en especial a los miembros del comité científico local (Dres E Aramburu, MªT Jiménez, JL Bueno, L Larrea, M Pérez-Vaquero y S Oyonarte) por su complicidad y apoyo a lo largo de esta aventura, y a la Dra L Blanco quien apoyó desde el principio mi elección como coordinador científico, así como la de los miembros del comité científico que le propuse. Mi agradecimiento más sincero para el comité organizador en la persona de la Dra L Barbolla por el apoyo y respeto demostrado por el trabajo del comité científico. Y, finalmente, a la SETS en la persona de su presidente, el Dr. I Prat, que ha aprobado este reto desde su génesis y cuantas decisiones hemos ido adoptando.

No sería justo olvidar a todos los compañeros que a lo largo de los últimos años han apostado por estas reuniones científicas en español con la intención de acortar distancias entre países hermanos que sienten de manera parecida y disfrutan de un idioma común. Creo que la reunión de hoy, celebrada en el contexto de un congreso internacional de la ISBT, constituye un paso más en nuestro objetivo.

No queremos, ni debemos renunciar a participar activamente con el idioma reconocido internacionalmente como vehículo científico, el inglés, pero agradecemos el gesto de normalización que supone concebir otras alternativas, tan o más naturales de comunicación en nuestro medio, máxime cuando es España y Madrid quienes acogen a cientos de profesionales procedentes de la comunidad de habla hispana.

El programa educacional que os proponemos no hubiera sido posible sin la generosidad demostrada por los ponentes y moderadores escogidos. La calidad y el elevado nivel de los temas que van a exponer confirma el acierto de su elección y constituye un ejemplo evidente del talento y rigurosidad de nuestros profesionales y científicos.

Disfrutad de este congreso y de esta jornada educacional en español que aspira a hacer realidad alguna de vuestras expectativas. Las mías propias, y las del comité científico local, ya se han visto colmadas con vuestra presencia. Gracias a todos. ■

### Programa

**9.00 Introducción.**
*Dr. E Muñiz-Diaz*. Presidente del comité científico. Banc de sang i teixits (BST). Barcelona (España).

**Foro 1: Prevención de la aloinmunización materna con gammaglobulina anti-D en la EHRN.**
Moderadores: *C Martín-Vega (España), G De Sousa (Portugal)*
Ponentes: *J Rodríguez-Villanueva (España), O Torres (Argentina)*

**10.45-11.15 Pausa-Café**

**11.15-12.45 Foro 2: La enfermedad de Chagas y otras enfermedades parasitarias**
Moderadores: *E Franco (España), A del Pozo (Argentina)*
Ponentes: *E. Castro (Madrid), G Smunisch (USA)*

**12.45-13.15 Conferencia: Uso óptimo de los componentes sanguíneos**
Moderador: *P Madoz (España)*
Ponente: *M Corral (España)*

**13.15-14.45 Comida**

**14.45-16.15 Foro 3: Modelos organizativos en la gestión de la Hemoterapia**
Moderadores: *L Barbolla (España), I Prat (España)*
Ponentes: *R Pla (España), Mª Cristina Martinez (Chile)*

**16.15-16.45 Conferencia: La hemovigilancia en el ámbito hospitalario**
Moderador: *C Zamora (España)*
Ponente: *N Carpio (España)*

**16.45-17.15 Pausa-Café**

**17.15-18.45 Foro 4: Controversias en Medicina Transfusional**
Moderadores: *R Mazzara (España), B Camacho (Colombia)*
Ponentes:
Gel plaquetar: ¿qué hay de cierto?
*A Castrillo (España)*
Hemocromatosis y donación de sangre.
*G León (Venezuela)*

# Prevención de la aloinmunización materna con gammaglobulina anti-D

**Dra. J Rodríguez-Villanueva** / Servicio de Transfusión CHOP Pontevedra. España.

## Introducción

Desde1609 cuando se describe por primera vez un caso de parto gemelar, en el que el primer nacido era hidrópico, falleciendo de inmediato, y el segundo ictérico y con kernicterus, falleciendo al tercer día, hasta 1932 ambos casos no se relacionaron como manifestaciones de una misma enfermedad "la eritroblastosis fetal". Levine (1941) fue el primero en sugerir que la causa de la EHRN era debida al paso transplacentario de anticuerpo materno con especificidad para los antígenos de los hematíes fetales. Freda, basándose en el trabajo de Smith en 1909, desarrolló preparaciones de gammaglobulina anti-D, comprobando su eficacia en la prevención de aloinmunización RhD en mujeres posparto.

En 1960 a ambos lados del Atlántico, en Liverpool y en New York, y de manera independiente, se inicia la prevención de la aloinmunización RhD mediante la administración pasiva de Inmunoglobulina anti-D (IgGRh). En Liverpool, la IgGRh se suministra para eliminar de la circulación los hematíes RhD positivos basándose en la prevención de la aloinmunización RhD por la incompatibilidad ABO feto-materna. En New York se basaron en la supresión inmune mediada por anticuerpos observada en un estudio de vacunación en que la repuesta inmune al toxoide de la difteria era suprimida por exceso de antitoxina.

El mayor avance en la prevención de la aloinmunización de mujeres gestantes Rh D negativo por hematíes fetales Rh D positivo ha sido poder disponer de IgGRh de plasma de donantes inmunizados. En julio de 1968, hace 39 años, se concedió la licencia de la Inmunoglobulina Rh a Ortho Clinical Diagnostic en EEUU.

El desarrollo de la IgGRh ha sido uno de los mayores acontecimientos en medicina preventiva. Previo a la introducción de IgGRh, la aloinmunización RhD era de un 13.2%, con la administración sistemática de IgGRh a las 72 horas postparto se redujo al 1.5%, y con la profilaxis antenatal se ha conseguido una mayor reducción, hasta un 0.02%. La inmunoprofilaxis RhD tiene un índice de efectividad del 98.4 a 99%.

La profilaxis IgGRh para la prevención de la aloinmunización materna RhD tiene un elevado coste-eficacia en poblaciones con un alto porcentaje de mujeres RhD negativo y ha sido el mayor factor que ha contribuido a la reducción de la mortalidad y la morbilidad de la EHRN RhD. Los fallos en el tratamiento no son por ineficacia de la IgGRh sino por una prevención, cuantitativa y cualitativamente, realizada de manera incorrecta.

A pesar de los aproximadamente 40 años de utilización de IgG Rh como un tratamiento profiláctico efectivo, su mecanismo de acción no es bien conocido. Se han propuesto muchos mecanismos: eliminación rápida de hematíes RhD unidos a anti-D por los macrófagos, bloqueo de los determinantes Rh antigénicos, presencia de anticuerpos anti-idotipos, inhibición de las células B debida al efecto Fcy RIIB, bloqueo de la respuesta inmune primaria y, recientemente, inhibición por citoquinas específicas. Los ensayos son escasos y la mayoría no explican cómo se inhibe la repuesta inmunológica específica de anti-D después de la exposición a hematíes RhD.

La profilaxis IgGRh, a pesar de ser un gran avance médico, es un sistema inmunoprofiláctico imperfecto, pues no inmuniza a la paciente frente al antígeno, dado que lo único que se administra es un anticuerpo para prevenir la aloinmunización. Este modo de actuación requiere que la IgGRh sea suministrada cada vez que hay una exposición al antígeno y que la dosis sea suficiente para cubrir al antígeno, lo que depende del volumen de la hemorragia feto-materna (HFM). Muchos hospitales utilizan la técnica de Kleihauer como método de detección de la HFM y si ésta es superior a 4 ml emplean la citometría de flujo para cuantificar la HFM y así ajustar la dosis de IgGRh.

La IgG Rh policlonal en un principio se obtenía de mujeres Rh D negativas inmunizadas durante un embarazo Rh D positivo, y actualmente de donantes varones inmunizados activamente con hematíes Rh D positivo. El riesgo potencial de transmisión de enfermedades infecciosas que comporta esta fuente de obtención de IgGRh exige que los hematíes utilizados para la inmunización sean congelados y sometidos a un periodo de cuarentena. El plasma obtenido de estos donantes es seguro para todos los virus conocidos pero existe un riesgo potencial de transmisión de virus emergentes para los que no disponemos de pruebas diagnosticas.

La posibilidad de disponer de anticuerpos monoclonales seguros, efectivos y sin límites de producción evitaría los problemas éticos, sanitarios y situaciones de escasez que se han hecho patentes en diferentes momentos a lo largo de estos últimos años.

En la última década se han hecho grandes esfuerzos para producir anticuerpos monoclonales (AcMo). Se han producido los anticuerpos monoclonales BRAD-3 y BRAD 5 que han sido usados solos o combinados en hombres donan-

tes voluntarios Rh D negativo para evaluar su efectividad en la eliminación de hematíes RhD positivo. En esos ensayos el índice de eliminación de hematíes RhD ha sido igual que cuando se utilizaba IgGRh policlonal. Pero en algunos estudios la efectividad de la adherencia al receptor Fc de los anticuerpos monoclonales ha sido cuestionada.

En los últimos años se han realizado varios ensayos de profilaxis RhD con AcMo. Recientemente en Inglaterra (Bristol) se ha realizado un estudio multicéntrico para evaluar la prevención RhD con una mezcla de AcMo BRAD-3 y BRAD 5. A 95 hombres donantes voluntarios le administraron 400 µg 24 horas después de inyectarles 5 ml de hematíes Rh D positivo. Hubo dos fallos de prevención de inmunización (índice de fallo 2.1%). Los autores establecen que el índice de fallo es inferior al de la IgGRh policlonal. El ratio anti-D: hematíes de 80:1 es cuatro veces superior que al publicado por Pollack (1971) en sus ensayos de profilaxis Rh.

Los anticuerpos monoclonales representan el futuro pero en el momento actual no hay un tratamiento alternativo a la IgGRh policlonal humana tan seguro y eficaz, en la prevención de la aloinmunización feto materna RhD.

## Prevención de la aloinmunización preparto

La hemorragia vaginal en el primer trimestre del embarazo es una complicación muy frecuente (21-25% de los embarazos). Teóricamente la aloinmunización RhD puede ocurrir, pero estudios realizados no demuestran que se desarrolle la aloinmunización materna como resultado de la hemorragia vaginal. La administración de IgGRh para prevenir la aloinmunización feto-materna y los posteriores efectos de mortalidad y morbalidad neonatal es una práctica generalizad, pero su uso y su efecto preventivo en el primer trimestre del embarazo es actualmente motivo de controversia. En una serie de estudios de medicina basada en la evidencia en base a revisiones realizadas en MEDLINE (1966 a 2005), en la Cochrane Collaboration y EMBASE (1990 a 2005), tan solo se encontró un estudio randomizado del año 1972 y el tamaño de la muestra fue reducido (57 pacientes): 19 mujeres Rh D negativo recibieron gammaglobulina y 29 mujeres Rh D negativo recibieron placebo sin que ningún paciente de ambos grupos se haya inmunizado. En otro estudio más reciente (2003) de 48 muestras, 24 casos y 24 control, la hemorragia transvaginal antes de la semana 20 no aumenta significativamente el riesgo de aloinmunización, mientras que la hemorragia después de la semana 20 estaba asociada con un riesgo de inmunización 5 veces superior.

La evidencia clínica no da soporte al uso de IgGRh en mujeres Rh D negativo con aborto espontáneo sin intervención médica antes de la semana 12-14, sin embargo en caso de duda de la edad gestacional se debe administrar IgGRh.

La American College of Obstetricians and Gynecologist no se define por una pauta general. Consideran que se puede establecer una recomendación sin estar basada en la evidencia, pero por otra parte dicen que la aloinmunización por aborto espontáneo antes de la semana 12 es muy rara. En Inglaterra, el Royal College of Obstetricians and Gynecologists no recomienda la administración de IgGRh en abortos espontáneos inferiores a la 12 semana de gestación.

Ello conduce a que no exista una práctica generalizada en el uso de la IgGRh a mujeres RhD negativo con aborto espontáneo antes de la semana 12. La dosis no está definida, pero una dosis de 50 µg debería ser suficiente en el primer trimestre.

La mayoría de los expertos que apoyan la administración de IgGRh en el primer trimestre se basan en la baja incidencia de complicaciones de la IgGRh y el potencial riesgo grave de aloinmunización deducido de la experiencia de la hemorragia feto-materna al final del embarazo y la consecuente aloinmunización.

Después del primer trimestre se debe administrar IgGRh para prevención de la aloinmunización RhD en aquellas situaciones y/o maniobras que conduzcan a un riesgo de hemorragia feto-materna: aborto, amniocentesis, traumatismo abdominal, embarazo ectópico, toxemia del embarazo, cordocentesis, biopsia coriónica, biopsia de placenta, feto muerto, mola hidatiforme, cirugía intrauterina, hemorragia vaginal.

La frecuencia y volumen de hemorragia fetal aumenta a medida que progresa el embarazo, el mayor riesgo ocurre después de la 28 semana de gestación cuando el feto está completamente desarrollado y el volumen fetoplacentario es mayor. En estudios realizados se estima que el 3% de las mujeres embarazadas tienen hematíes fetales circulando en el primer trimestre, el 12% en el segundo trimestre, el 45% en el tercer trimestre, y hasta el 60% en el parto. La incidencia de inmunización durante el embarazo de mujeres RhD negativo que han tenido un hijo RhD positivo es de 1.5%. En una revisión de la administración de IgGRh en el embarazo que incluye a 4.500 mujeres se observa que la administración de 100 µg de anti-D en la semana 28 y 34 de gestación puede reducir el riesgo de aloinmunización de 1.5% a 0,2%. La profilaxis prenatal no se ha instaurado de una forma sistemática porque existen controversias derivadas del aumento del consumo de anti-D que conlleva.

## Prevención posparto

En los programas de profilaxis RhD existe un consenso internacional de la pauta posparto de administrar IgGRh en las 72 horas posparto a todas las mujeres Rh D negativas y una vez verificado el carácter RhD positivo del recién nacido.

La profilaxis de IgGRhD no es efectiva una vez que se ha desarrollado la respuesta inmune, pero las mujeres en las que la profilaxis postnatal ha fallado, el nivel de anti-D inmune y la severidad de la EHRN es menor que en las mujeres no tratadas. Si una mujer con riesgo de aloinmunización RhD no ha recibido la IgGRh en las 72 horas posparto, se le debe administrar tan pronto como sea posible. La inmunoprofilaxis Rh se recomienda hasta 28 días después del parto,

sin embargo cuanto mayor sea el retraso menor es su eficacia.
En casos de HFM masiva después del parto de un neonato RhD positivo la dosis de IgGRh se debe ajustar al volumen de la hemorragia feto-materna. Si la HFM es entre 15 y 30 ml de hematíes se debe administrar 600 µg; entre 30 ml y 45ml 900 µg; entre 45ml y 60 ml 1200 µg. En caso de que dosis mayores de IgGRh sean necesarias se administrarán 1200 µg cada 12 horas hasta que la dosis total sea administrada.

## Presencia de anti-D débil

La mujeres en las que se detecta un anti-D débil mediante autoanalizadores podrían no estar inmunizadas. En un estudio, 206 de 236 mujeres con anti-D débil no presentaron una progresión de la inmunización a pesar de tener un hijo Rh D positivo. A las mujeres que se le detecta un anti-D solo por autoanalizadores y tienen un hijo RhD positivo se les debe administrar IgGRh posparto.

## Estudio de la prevención de la inmunización en España

Los procedimientos de profilaxis y especialmente las dosis difieren entre los países y entre los centros hospitalarios de un mismo país. Con objeto de esta presentación se ha realizado un estudio para conocer los programas de prevención y dosis administradas en España. Para ello se ha remitido un cuestionario a un amplio número de hospitales cuya actividad está relacionada con la prevención y diagnóstico de la aloinmunización feto materna.
El 76% de los hospitales (50 de 66 de los que han respondido) disponen de guías de uso de gammaglobulina anti-D para la prevención de la aloinmunización RhD.
En casi la totalidad de los hospitales, en el 92% (61 hospitales), se realiza una determinación de tipaje ABO-RhD y escrutinio de anticuerpo irregulares entre la semana 10 y 16 de gestación. El escrutinio de anticuerpos se repite entra la semana 28 y 36 en el 86% de los hospitales, de los cuales 16 de los 57 realizan la determinación solo a las mujeres RhD negativo.
La indicación de la administración de la dosis de IgGRh a emplear es una decisión del obstetra en el 80% (53) de los hospitales, de los que en 10 es compartida con el Servicio de Transfusión. En menor porcentaje, la indicación la establece el médico general o la matrona.
Las mujeres gestantes RhD negativo y sus parejas reciben información documentada a cerca de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) y su prevención sólo en el 21% (14)

## Profilaxis prenatal

La administración de una dosis de IgGRh en la semana 28 a la 32 de la gestación a toda mujer gestante RhD negativo se lleva acabo de forma sistemática en el 76% de los hospitales.
La dosis de IgGRh que se emplea es de 250 a 300 µg, dependiendo de la preparación comercial disponible, y en general se administra por vía intramuscular con la excepción de dos hospitales que la utilizan por vía subcutánea. La dosis administrada es independiente de la semana de gestación, excepto en tres hospitales en que la dosis se ajusta en función de la semana de gestación.
Solo en 8 hospitales se determina sistemáticamente el grupo RhD paterno.
En la totalidad de los hospitales se realiza profilaxis con IgGRh después de un aborto, independientemente de la edad de gestación, y de la realización de una amniocentesis, sin embargo en otras circunstancias y maniobras que pueden causar hemorragia feto-materna solo en el 54% de los hospitales la realiza de una manera sistemática.
Ante situaciones que puedan comportar un riesgo de hemorragia feto-materna en el 4.5% (3) de los servicios de transfusión se realiza alguna prueba, como el test de Kleihauer o la citometría de flujo, para valorar el volumen de la hemorragia y administrar una dosis adicional de IgGRh si fuera necesaria.

## Profilaxis postnatal

La administración de IgGRh a toda mujer RhD negativo para prevenir la aloinmunización feto-materna posparto, una vez comprobado el carácter RD positivo del recién nacido se realiza en todos los centros hospitalarios. La dosis empleada es de 250 a 300 µg y la administración se realiza por vía intramuscular, con la excepción de tres hospitales en los que se realiza por vía subcutánea.
Entre los 3 y 6 meses posteriores al parto, en 11 hospitales (17%) de los participantes en el estudio se realiza un control para valorar la eficacia de la IgGRh en la prevención de la aloinmunización RhD.
En tres hospitales (4.5%) se realiza de rutina una cuantificación del volumen de hemorragia feto-materna a la mujeres RhD negativo con un recién nacido RhD positivo. En 13 hospitales (19.6%) se determina excepcionalmente, cuando el volumen de la hemorragia feto-materna se sospecha que es superior a 15 ml de hematíes, se realiza una prueba de Kleihauer o citometría de flujo para cuantificar la hemorragia con la finalidad de administrar una dosis adicional de IgGRh.

## Prevención de la aloinmunización en la Unión Europea

Entre los países de la Unión Europea (UE) hay una falta de uniformidad en los programas de prevención de la aloinmunización RhD y en cuanto a la cantidad de IgGRh que se debe administrar para un efecto preventivo eficaz. Mientras que Inglaterra, o Francia administran dosis de 100 µg en el posparto otros países administran 300 µg. En la prevención prenatal las diferencias en la cantidad de IgGRh que se administra son mayores y van desde los 75 µg de Holanda hasta los 300 µg de Austria o Alemania pasando por los 100 µg de Inglaterra o Francia. La profilaxis prenatal en la semana 28 no se realiza de forma sistemática en todos los países, y en Holanda y Polonia se limita a mujeres que no tienen hijos vivos.
La cuantificación del volumen de HFM solo se realiza de rutina después del parto si el recién nacido es RhD positivo en Inglaterra. En la mayoría de los países el volumen de la HFM solo se cuantifica si se sospecha una HFM masiva o si el neonato presenta anemia (Tabla 1).

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**

**Tabla 1. Comparación de la Prevención de la Aloinmunización RhD en UE**

| País | Guías de uso IgGD | Profilaxis 1trimestre | Profilaxis prenatal 28s | Profilaxis postnatal | Cuantificar HFM | Prevalencia |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Finlandia** | Si | 250 µg | No | 250 µg Mujeres Rh D Neg RN Rh D positivo | HFM masiva Citometría | Inmunización Rh 0.7% |
| **Francia** | No | 100 µg | No | 100 µg Mujeres Rh D Neg RN Rh D positivo | HFM masiva Kleihauer Citometría | Inmunización Rh 0.1% |
| **Italia** | No | 250 µg | No | 250 µg | HFM masiva Kleihauer Citometría | Inmunización Rh 0.5% |
| **Holanda** | Si | 75 µg | 200 µg Mujeres sin hijo vivo | 200 µg Mujeres Rh D Neg RN Rh D positivo | HFM masiva Kleihauer | No datos |
| **Polonia** | Si | 50 µg < 12 s 150 µg > 12s | 300 µg Primípara con pareja Rh D positiva | 150 µg 300 µg (inducido, cesárea, gemelar, muerte) | HFM masiva Kleihauer | No datos |
| **Inglaterra** | Si | 50 µg <20 s 100 µg >20s | 100 µg | 100 µg | Kleihauer rutina Citometria >4 ml | No datos |
| **Austria** | No | 300 µg | No | 300 µg | No | No datos |
| **Alemania** | No | 300 µg | 300 µg | 300 µg | No | No datos |

## Conclusiones

El objetivo principal de los programas de prevención de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido es evitar la aloinmunización de mujeres RhD negativo. El mayor avance en la prevención de la aloinmunización de mujeres gestantes RhD negativo por hematíes fetales RhD positivo ha sido el poder disponer desde el año 1968 de gammaglobulina anti-D. A pesar de los 40 años que lleva utilizándose de una manera eficaz, su mecanismo de acción es desconocido. La única fuente de anti-D disponible, segura y eficaz, es la de origen humano. Pero su producción plantea dificultades, tanto en términos de seguridad como de capacidad de producción para abastecer las necesidades del mercado. Los últimos estudios realizados en Inglaterra con AcMo son una esperanza.

Todos los profesionales relacionados con la asistencia sanitaria de una gestante: médicos de asistencia primaria, matronas, obstetras, enfermeras, personal de los servicios de Urgencia y hematólogos, deben disponer de la suficiente información para garantizar una correcta prevención de la EHRN. Para ello es necesario disponer de Guías de uso de la Gammaglobulina anti-D y de un programa de prevención y diagnóstico de la EHRN. En cuatro de los 8 países de la UE y en el 75% de los hospitales encuestados de España se dispone de ellas.

La indicación de administrar IgGRh y la dosis pertinente la establece el obstetra en el 80% de los centros. Las mujeres y sus parejas apenas son informados acerca de la necesidad de la prevención de la EHRN, de las pruebas que se le van a realizar y de la profilaxis con gammaglobulina anti-D

En la casi totalidad de los centros encuestados en España, el 92%, se realiza una determinación de tipaje ABO-RhD y escrutinio de anticuerpos antieritrocitarios en el primer trimestre del embarazo (10-16 semana) para la detección precoz de un anticuerpo capaz de producir hemólisis fetal. Una prueba para la detección de anticuerpos se repite entre la semana 28-36 en 56 de los cen-

tros, pero en 16 de ellos solo se repite a mujeres Rh D negativo.

La profilaxis postnatal con IgGRh se efectúa de manera sistemática, pero la diferencia en la dosis administrada puede ser tres veces superior (100 a 300 µg).

La profilaxis prenatal en la semana 28-30 no está asumida plenamente en los países de la UE, sin embargo en España es un práctica a la que cada vez se incorporan más centros, con un incremento entre el 2003 y la actualidad de un 26% (Boletín SETS 2003; nº47)

En España no está generalizada la administración de una dosis profiláctica de IgGRh a toda mujer RhD negativo ante cualquier situación que comporte un riego de HFM. La cuantificación del volumen del HFM solo la realizan de manera rutinaria después del parto 3 centros en España, y sólo en Inglaterra de los ocho países de la UE analizados. Sin embargo, ante sospecha de HFM masiva, la cuantificación del volumen para ajustar dosis de IgGRh se realiza en 13 centros en España, y en la totalidad de los países analizados de la UE.

Los programas de prevención, especialmente las dosis administradas de IgGRh, difieren entre los países de la Unión Europea (UE), y se desconoce la prevalencia de aloinmunización RhD. Un consenso internacional debería ser alcanzado para establecer un programa de prevención de la aloinmunización materna, en el que se establezcan las indicaciones de la gammaglobulina anti-D, la dosis profiláctica eficaz y segura, y las pruebas necesarias que se deben realizar para una detección precoz de la aloinmunización, incluyendo una valoración de la necesidad o no de efectuar la cuantificación de la HFM.

Mientras no podamos disponer de técnicas no invasivas de aplicación en rutina que, además, permitan una respuesta rápida para conocer el RhD fetal, se debe insistir en la aplicación de los programas de prevención pre y postnatal de la aloinmunización materna.

Dadas las dificultades existentes en la obtención de la IgGRh policlonal, parece obvio que la alternativa sea la producción por biotecnología de AcMo, que en fases experimentales en donantes voluntarios se han mostrado como un producto efectivo para la prevención de la aloinmunización Rh. La mayor dificultad radicaría es la implantación en estudios comparativos para valorar su eficacia al tenerlos que comparar con un producto tan seguro y eficaz como la gammaglobulina anti-D humana. ■

## Referencias


- Andersen P, Haahr-Hansen M, Coljee V, Hinnerfeldt F. Extensive restrictions in the VH sequence usage of the human antibody response against the Rhesus D antigen. Molecular Immunology 2007 ;44: 412-22.
- Belinda M Kumpel.On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. Transfusion 2006; 46:1271-75.
- Branch DR, Shabani F, Lund N, Denomme GA. Antenatal administration of Rh-inmune globulin causes significant increases in the immunomodulatory cytokines transforming growthfactor-beta and prostaglandin E2. Transfusion 2006; 46:1316-22.
- Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. Transfusion 2003;43:1661-66
- Bowman J. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:27-34.
- Debbia M, Brossard Y, Lambin P. Measurement of the affinity anti-D the serum of immunized mothers and in immunoglobulin preparations with unlabeled antibodies. Transfusion 2006; 45: 975-83.
- Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, et al. Experimental studies on prevention of Rh haemolytic disease. Br Med J 1961; 1:1486
- FredaVI, Gorman JG, Pollack W: Successful prevention of sensitization to Rh with an experimental anti-Rh gamma globulin antibody preparation. Fed Proc 1963; 22:374
- Hannafin B, Lovecchio F, Blauckburn P. Do Rh-negative women first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin?. Am J of Emerg Medicine 2006;24:487-89.
- Harkness U, Spinnato J. Prevention and management of RhD isoinmmunization. Clin Perinatol 2004; 31.721-42.
- Hernández-Andrade E, Ahued-Ahued JR. Transvaginal blending during pregnancy associated with Rhesus-D isoimmunization. Salud Pública de Mex 2003; 45:492-96.
- Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis) Immunol Lett 2002;82:67-73.
- Kumpel Bm. In vivo studies of monoclonal anti-D and mechanism of immune suppression. Trans Clin Biol 2002: 9: 9-14.
- Lee D, Contreras M, Robson Sc, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylasis. Transfus Med 1999; 9: 93-7.
- Levine P, Katzin EM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis. JAMA 1941; 116: 825-7.
- Lubenko K,Williams,Johson A, Armstrong D, Mac Lennan S. Monitoring the clearance of fetal RhD-positive red cells in FMH following RhD immunoglobulin administration. Transfusion Medicine 1999-;9:331-335.
- Mannnessier L, Alie-Daram , Roubinet F, Brossard Y. Prevention de la maladie hémolytic du fœtus et du nouveau-né : il faut agir. Transfus Clinic Biol 2000 ;7 :527-32
- Nielsen LK, Norderhaug L, Sandlie I. In vitro functional test of two subclasses of an anti-RhD antibody produced by transient expression in COS cell. APMIS 2006; 114: 345-51
- Scott ML. Monoclonal anti-D for immunoprophylasis. Vox Sanguinis 2001;81:213-218
- Rodríguez-Villanueva J. Uso de la Gammaglobulina Anti-D en la prevención de la EHRN. Boletín dela SETS 2003; 47:3-5
- Torrence GW, Zipursky A. Cost-effectiveness of antepartum prevention of Rh immunization. Clinical Perinatology 1984; 11:267-81
- Vick S, Cairns J, Urbaniak S,WhitfieldC and Raafat A. An economic evaluation of antenatal anti-D prophylaxis in Scotland. Heatth Economics 1996;5.319-28
- Visscher RD, Visscher HC: Do Rh-negative with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis?. Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 158-65.
- Webert K, Hume H. Hemolytric disease of the fetus and newborn and perinatal immune thrombocytopenia. transfuionMedicine.ca 2006.
- Weissman A, Dawson J, Rijhsinghani A, Honkamp N. Non-evidence-based use Rho(D) immune globuline for threstened abortion by family practice and obstetric faculty physicians. The Journal of Reproductive Medicine 2002; 47: 909-12.

# Prevención de la aloinmunización materna con gammaglobulina anti-D en la EHRN. ¿Un mito o una realidad para América Latina?

**Dr. O W Torres** / Servicio de Hemoterapia e Inmunohematología. Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

*"Nosotros mismos sentimos que lo que estamos haciendo es sólo una gota en el océano, pero el océano sería más pequeño si le faltara aquella gota"*

**Madre Teresa de Calcuta**

## Introducción

La enfermedad hemolítica perinatal por isoinmunización Rh (EHP Rh) ha sido descripta como un modelo ideal en la medicina perinatal puesto que muestra la integración del mecanismo patológico, etiología, modificaciones fisiopatológicas, medidas de tratamiento y sobre todo acciones de prevención. El feto provoca una respuesta inmune materna generando anticuerpos que, cruzando la placenta producen aglutinación y hemólisis de los eritrocitos fetales, proceso patológico que es factible de ser prevenido con gammaglobulina hiperinmune Anti-Rh (IgG Rh) o tratado en el caso que este proceso se haya desencadenado.[1]

Se ha estimado que en el 5% de las parejas existe incompatibilidad Rh; sin embargo, la aplicación masiva de la inmunoprofilaxis (IP) con globulina anti-D ha conducido a una significativa reducción del número de casos de esta enfermedad. En la actualidad se estima que es de 6/10.000 nacidos vivos. La sensibilización por anti-D es la causa del 80-90% de las enfermedades hemolíticas clínicas del feto y recién nacido.[2]

Según Bowman, el riesgo de inmunización por Rh está entre un 1,5 y 2% si el feto es Rh positivo y ABO incompatible con la madre; del 2 % si una mujer Rh negativa tiene un aborto espontáneo y entre el 4 y 5% si tiene una interrupción provocada.[3]

Esta patología sigue siendo una preocupación para muchos de los países de América Latina como causante de morbimortalidad fetal y neonatal. Esta persistencia del número de casos se explica porque el aborto sigue siendo ilegal y si bien se conoce y se recomienda aplicar normativas internacionales relacionadas con la IP, no existen Programas Nacionales que aseguren la provisión gratuita de gammaglobulina anti-D.

## Profilaxis para la Enfermedad Hemolítica Perinatal por Anti-D

Los trabajos experimentales con gammaglobulina específica IgG anti-D (IgG Rh) de Pollak, Gorman y Freda en Estados Unidos y de Finn en el Reino Unido utilizando plasma de individuos D Negativo sensibilizados, demostraron, a principios de la década del ´60, la efectividad de la administración pasiva de de anticuerpos como profilaxis para la EHP por anti-D. La generalización mundial del uso de la IgG Rh se produjo casi en forma inmediata, y se logró con el correr del tiempo, una drástica disminución de la incidencia de esta patología.[4]

El mecanismo de acción de la IgG Rh no está claramente establecido, se cree que produciría una inhibición central con inmunomodulación a través de la formación de complejos antígeno D-anticuerpo D, que produce un control de la respuesta inmune por un mecanismo de retroalimentación que regula la acción de linfocitos T helpers y supresores y/o macrófagos.[4]

La acción sólo se lleva a cabo durante la respuesta inmune primaria, no frena la respuesta secundaria, aunque fueran mínimas las cantidades de anti-D activo que pasen a la circulación materna.

Es conocido que las presentaciones farmacéuticas disponibles en nuestros países, de 250 µg, 300 µg y 330 µg son capaces de neutralizar hasta 25-30 ml de sangre fetal D positivo, y que su acción preventiva se llevará a cabo siempre que se cumplan algunas premisas importantes: que se administre una dosis adecuada, en un lapso de tiempo anterior a que hubiere comenzado la inmunización activa, que se observen medidas de conservación del producto y que se efectúen controles post-administración de la misma. Lamentablemente algunos de estos parámetros no son cumplidos en nuestros países y son las causas de un mayor porcentaje de gestantes sensibilizadas que el esperado.

La profilaxis postnatal aplicada adecuadamente produjo una exitosa reducción de la inmunización materna de 16% a 2% o menos[5], quedaba, sin embargo, un porcentaje de sensibilizaciones residuales que dependía del sistema materno (las reconocidas como "buenas respondedoras") y de la magnitud e la hemorragia feto-materna. Por estos motivos, comenzó a administrarse una dosis antenatal entre las semanas 28-32 de gestación, ya que estadísticamente, el 92% de las mujeres que se inmunizan lo hacen a en éste período del embarazo.[4-5]

Los anticuerpos residuales de una profilaxis antenatal no protegen contra los hematíes fetales que ingresan en el momento del parto de un RN D positivo, por lo tanto, la madre deberá recibir obligatoriamente otra dosis postparto.

Aún así, con la profilaxis pre y postparto, entre el 0,1 y el 0,5% de las pacientes se inmunizan.[6]

A casi 30 años de la Declaración de Alma Atha, los programas de salud materno-infantil en América Latina están muy lejos de cumplir con sus objetivos. Nos duele el abandono, el analfabetismo, la falta de programas sanitarios eficaces. Es necesaria la implementación y continuidad de políticas que garanticen un adecuado sistema de prevención y de salud. Se requiere: asegurar la cobertura universal de vacunas, establecer criterios y controles obligatorios desde el embarazo y medidas de atención preventivas de patologías que casi son historia en países desarrollados, como la EHP. Sólo a modo de ejemplo, podemos citar que la OPS ha considerado a ésta patología en la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) para la tabulación de datos sobre mortalidad, en el mismo nivel que la diabetes mellitus y las anomalías congénitas.[7]

## Objetivos

Esta patología siempre ha sido motivo de preocupación de obstetras y pediatras, mientras que la participación de la Medicina Transfusional no ha sido reconocida lo suficiente durante la toma de decisiones para las normativas de diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

Por éste motivo, me he propuesto tratar de conocer la situación actual de la EHP por Rh en países de América Latina. Para ello he efectuado consultas sobre normativas para el control inmunohematológico de las embarazadas y la IP, y en relación a ésta, quién la indica, cuáles son las dosis recomendadas de IgG Rh, si se efectúa la cuantificación de la hemorragia feto-materna (HFM) y por último, la incidencia y la tasa de mortalidad por EHP por anti-D. La primera consulta fue efectuada a nuestros colegas del G CIAMT y ante la falta de respuestas, solicité estos datos en forma personal a distinguidos colegas y referentes de opinión de Colombia, Costa Rica, México, Paraguay y Uruguay, quienes no contestaron, así que sólo volcaré la información enviada por los Dres. Margarita Pereira Vallejos (Bolivia), Luiz de Melo Amorin (Brasil), María Cristina Martínez (Chile) y Nelly Vázquez y Jesús Linares (Venezuela) y los obtenidos por búsqueda bibliográfica.

## Situación actual en algunos países de Latinoamérica

En Bolivia, no hay normativas para el control inmunohematológico de la gestante y del neonato, tampoco sobre la inmunoprofilaxis. Solamente en las Guías para Uso Racional de Hemocomponentes editadas por las anteriores autoridades del Plan Nacional de Sangre se recomienda que "personas Rh negativo que reciben plaquetas Rh positivo o hemocomponente contaminado con glóbulos rojos, deberán recibir gammaglobulina hiperinmune anti-D".[8] De todas maneras, la EHP por anti-D en este país no reviste importancia sanitaria porque la población, por sus características étnicas, es Rh positivo en un 92 - 100%.[9-10]

Según lo manifestado por la Dra. Nelly Vázquez, en Venezuela, no existen normas del Ministerio de Salud para la IP. En cambio, la Sociedad de Obstetricia recomienda determinar el tipo sanguíneo ABO y Rh y la Sociedad Venezolana de Hematología recomendó la administración de la IgG Rh en los casos en que estuviere indicada.

En la Maternidad Concepción Palacios, primera maternidad del país, la paciente D negativo es referida a la Consulta de Prevención Rh del Servicio de Hematología y Banco de Sangre, se efectúan pruebas de detección, identificación y titulación del anticuerpo, estudio fenotípico del padre y los controles posteriores del anticuerpo. La detección de anticuerpos se realiza a las 16 semanas o tan pronto como llegue al control, a las 28 y a las 36 semanas.

Desde 1970 en que se inició la IP anti-Rh, siempre ha existido la IgG Rh en el país. Aproximadamente desde 1980 se está haciendo la IP prenatal, a las 28 semanas, es decir, tan pronto como aparecieron los primeros trabajos internacionales sobre los beneficios de su aplicación. Sin embargo, esto fue sólo una realidad en la medicina privada, ya que los hospitales públicos no contaban con la IgG Rh para administrarla gratuitamente; sólo la recibía quien podía pagarla. Desde el año 2000 se dispone de IgG Rh Quimbiotec®, de producción nacional, y desde entonces, se efectúa la IP en forma sistemática y gratuita en todos los hospitales públicos del país. Se administran 300 µg después de amniocentesis y a las 28 semanas Se hace el control inmunohematológico las 34-36 semanas y postparto, y hasta ahora no se han detectado fallas en la profilaxis.

Se administran un promedio de 60 viales por mes.

En instituciones privadas y en hospitales generalmente la indicación es del obstetra, mientras que en la Maternidad Concepción Palacios puede hacerlo el obstetra o el hematólogo del banco de sangre. De cualquier manera, la indicación y administración es supervisada directamente por el Banco de Sangre.

Cuando las pacientes son derivadas desde instituciones privadas, la IP es indicada si tuviere un estudio inmunohematológico realizado en el banco de sangre de la institución o de otro Banco de Sangre acreditado, y debe haber sido realizado dentro de las 6 semanas. La dosis se indica sin tener en cuenta el volumen de la HFM.

Recientemente se realizó un trabajo sobre cuantificación de HFM mediante citometría de flujo en pacientes D negativo en el que no se observó un sangrado mayor a 15 ml, incluso en situaciones de riesgo como post-amniocentesis, parto por fórceps o cesárea. Las de mayor magnitud correspondieron a cesárea. Todo pareciera indicar que no se debe generalizar la cuantificación a todos los casos, sino en aquellos cuando clínicamente se sospeche de un verdadero riesgo de HFM.

Sobre la incidencia de la EHP dentro de las patologías perinatales, lamentablemente no existen estadísticas confiables a nivel nacional. En la Maternidad Concepción Palacios, existe un promedio anual de 25 pacientes Rh negativo sensibilizadas. Lo que representa el 0,8% de todos los casos de la consulta prenatal.

Las estadísticas de mortalidad neonatal del año 2005 del Ministerio de Salud de Venezuela revelan que corresponde a un 0.8% del total de muertes neonatales. No se incluyen aquí los abortos y probablemente hay un subregistro.[11]

En 1982 se publicó la primera experiencia sobre IP en la Maternidad Concepción Palacios, que comprendió a 1173 madres que habían recibido la primera dosis de IgG Rh posparto, 206 de ellas recibieron una segunda dosis en el siguiente embarazo (posparto) y 76 la tercera dosis hasta el tercer embarazo (posparto). Posteriormente se realizó la investigación de anticuerpos luego de a la administración de la IgG Rh, (1, 3 y 6 meses) en dosis de 300 µg. Resultados: en el grupo total, 6 madres se sensibilizaron al tercer mes del posparto, equivalente a un 0.51% de inmunización. El grupo control comprendió a 345 embarazadas que no habían recibido la IP, formado por madres de la Consulta Prenatal anterior a desarrollo de la IgG Rh, tomadas hasta el 3er embarazo, el 24.3% se habían aloinmunizado.

En relación con pacientes que recibieron IP en la semana 28, luego de una amniocentesis o abortos especialmente en medio privado, no se ha detectado aloinmunización, pudiendo señalar que la prevención fue total. (Dosis empleada: 300 µg).[12]

Según datos obtenidos del Boletín del Instituto Nacional de Salud Pública de México, en éste país no se tiene experiencia alguna en la cuantificación de la HFM en cualquier etapa del embarazo, ni con la prueba de Kleihauer-Betke. Es decir, que en ausencia de la experiencia o infraestructura para realizar la cuantificación de la HFM, ésta no debe ser aún un criterio para ser incorporada dentro de las medidas de prevención de la isoinmunización.

El empleo de la IgG Rh, en las semanas 28 y 34, ha demostrado un efecto marginal y no significativo en la reducción del riesgo en mujeres Rh negativo primíparas o sin distingo de la paridad de 0.30 (0.22-0.38) y 0.34 (0.28-0.40), respectivamente.

Los dos motivos más frecuentes de la sensibilización materna son la no aplicación de la IP en embarazos previos o la falta de cumplimiento de las guías o lineamientos del programa; mientras que son menos frecuentes las razones socioeconómicas, la baja disponibilidad del producto en el mercado y las condiciones biológicas (respuesta inmunológica individual, momento de la sensibilización, etcétera). En la cohorte de mujeres D negativo del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), se identificaron 629 mujeres sensibilizadas. El 86.2% de ellas acudieron a su atención médica ya con el problema de isoinmunización y 3.5% de las que se sensibilizaron a pesar de la IP. Estas gestantes tenían problemas obstétricos adicionales, como preeclampsia o embarazo gemelar, mientras que en menos de 20% de los casos se inmunizarán a pesar de las medidas preventivas correctas. Estos factores de riesgo están presentes en maternidades donde no hay un procedimiento establecido y regulado para la atención de este tipo de mujeres.

La disponibilidad de IgG Rh, que representó un grave problema en la década de los ochenta, ha mejorado en el transcurso de los años, pues son varios los laboratorios en el mercado nacional que favorecieron la oferta del producto, quedando limitado el problema a su precio elevado.

Pero sin duda alguna, el elemento más preocupante es la falta de un marco normativo o regulatorio, pues el INPer es la única institución donde se tienen claramente establecidos las normas y los criterios para la IP en la gestante D negativo. En el ámbito nacional, la Norma Oficial Mexicana (NOM) para la atención de la mujer durante el embarazo, parto o puerperio y del recién nacido, señala criterios generales para la atención de la gestante D negativo. No especifica ningún criterio adicional, ni para modificar la dosis, ni la aplicación prenatal o ningún otro procedimiento que permita proteger a las gestantes D negativo en riesgo bajo circunstancias clínicas que favorecen la isoinmunización. Las nuevas propuestas para la actualización de la NOM para la disposición de sangre humana y sus componentes han eliminado cualquier recomendación respecto a las prácticas de IP.

Los estudios de análisis de costos son abrumadores, la aplicación de la IgG Rh (aún en el esquema de dos dosis) no supera los 300 dólares americanos. La atención de una mujer D negativo isoinmunizada, con enfermedad hemolítica fetal o neonatal grave, supera los 30.000 dólares americanos.

Bajo una estimación conservadora, de acuerdo con las medidas de prevención en el INPer, se espera que en México cada año se sensibilicen entre 25 a 50 mujeres en el primer o segundo embarazo, respectivamente, a pesar de haber recibido la profilaxis adecuada bajo las políticas actuales.[13]

En Ecuador, el Reglamento a la Ley de Maternidad Gratuita y de Atención a la Infancia del Ministerio de Salud Pública menciona en el Art. 1 inc. a) "La asistencia prenatal incluirá: el diagnóstico de embarazo y los controles que sean necesarios, mediante los siguientes exámenes: biometría hemática, VDRL, grupo sanguíneo y Factor Rh, TP…..".

No existen otras consideraciones para situaciones de gestantes sensibilizadas, como tampoco la detección de anticuerpos irregulares en forma sistemática.

En el inc. b) "Recién nacidos/as, y niños/as menores de cinco años de edad……, para el recién nacido con patología, incluirá además: la atención de la asfixia perinatal, ictericia, enfermedad hemolítica, ……..".[14]

Los datos suministrados por la Dra. María Cristina Martínez, pertenecen a instituciones de la Ciudad de Concepción, capital de la VIII Región, y segunda ciudad en importancia de la República de Chile.

De acuerdo a las Guías Perinatales, a toda gestante se le debe efectuar tipificación ABO y Rh, sólo a las D negativo se les efectúa detección de anticuerpos irregulares. El cumplimiento de esta norma puede verse dificultada por cuestiones económicas.

En cuanto a la IP, no se realiza la administración antenatal a las 28 semanas de embarazo, también por cuestiones económicas, y para el posparto, el obstetra, sin intervención del Servicio de Trans-

# 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

fusión, indica 1 dosis de 300 µg de IgG Rh sin control de la HFM. El porcentaje de embarazos D negativos es del 7,2% y la incidencia de gestantes sensibilizadas es de 1-2 casos por años. La última transfusión intravascular se efectuó en el año 2003 y en esta región de Chile, hace más de 10 años en que no hay muertes de neonatos por EHP.[15]

Los cuatro primeros países miembros del MERCOSUR (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay), deberían regirse por el Reglamento Técnico MERCOSUR de Medicina Transfusional, en el que está claramente establecido cuáles deben ser los controles inmunohematológicos a realizarse en embarazadas y neonatos, así como la IP para EHP por Rh, inclusive se recomienda la cuantificación de la HFM.

Este documento, firmado por las autoridades de los países miembros en diciembre de 2000, debió ser aprobado y puesto en vigencia en cada país en enero de 2001; hasta la fecha sólo lo cumplió la República Oriental del Uruguay, es decir años de trabajo y esfuerzos conjuntos de profesionales que no se vieron cristalizados aún.[16]

En Brasil no existen normas que regulen los controles inmunohematológico perinatales, tampoco sobre la IP. La prevención se lleva a cabo con una dosis de 300 µg posparto, sin cuantificación de la HFM. No está sistematizada la profilaxis antenatal. En general, la indicación de la IgG Rh la hace el Servicio de Obstetricia, aunque a veces es el banco de sangre hace la sugerencia.[17]

En 1982, un grupo de médicos del Hospital de Clínicas de Montevideo-Uruguay y del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP), tomando como base una monografía sobre EHP, se plantearon publicar las "Normas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica por conflicto Rh", que posteriormente el Ministerio de Salud Pública las adoptó como nacionales. En la actualidad, según normas, se deben estudiar todas las gestantes, en lo posible en el primer trimestre (ABO, Rh y detección de anticuerpos séricos irregulares). En las pacientes sensibilizadas, se efectúa el seguimiento mensual (inmunohematológico y obstétrico), para evaluar el grado de sufrimiento fetal. En algunas instituciones no se efectúa la titulación del anticuerpo porque no se lo considera indicativo de la magnitud del sufrimiento fetal.

La IP se efectúa con dosis de 300 µg en las semana 28 y dentro de las 72 horas post-

parto. Para la indicación de la dosis postparto no se efectúa la cuantificación de la HFM.

Según el Ministerio de Salud Pública de Uruguay en el período 1995-1996 murieron 15 neonatos por EHP Rh, siendo esta patología una de las 10 principales causas de mortalidad perinatal.[18]

En la República Argentina, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC), en el año 2006 se produjeron 712.000 partos (230.000 en la provincia de Buenos Aires y 43.650 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

Informes del Ministerio de Salud de la Nación (MSN) dan cuenta que sólo el 30% de las gestantes inician sus controles en el primer trimestre, y de ellos no todos reúnen los requisitos aceptables de integralidad y calidad.[19]

El diagnóstico, tratamiento y prevención de la EHP por Rh es abordada separadamente, y por lo tanto a veces incompleta, en las Guías del MSN, y por las Normas Técnicas de la Ley Nacional de Sangre Nº 22.990.

En los últimos 4 años el MSN ha elaborado guías para optimizar la atención de la salud materno-neonatal. En la Guía para la Práctica del Cuidado Preconcepcional y del Control Prenatal, se recomienda efectuar el grupo ABO y el Factor Rh y la IP pre y postnatal con 300 µg de IgG Rh, que se extiende a los abortos, embarazos ectópicos, amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas. La Guía para el Mejoramiento de la Atención Post-aborto indica administrar 1 ampolla de IgG Rh si la paciente es Rh negativo y la Guía para la Atención del Parto Normal en Maternidades Centradas en las Familias, considera que se debe determinar en una muestra de sangre de cordón el ABO, Rh y prueba antiglobulínica directa a los hijos de madre Rh negativo. Nada dice de la investigación de anticuerpos irregulares séricos, y a simple vista se minimiza la EHP por anticuerpos diferentes del anti-D. [20-21]

Hay que destacar que la primera vez que se abordó la problemática de la EHP en forma integral fue en el Programa Provincial de Hemoterapia de la provincia de Buenos Aires, año 1989. En las Normas Técnicas del Anexo de la Ley Provincial de Sangre Nº 11.725, se explicita la obligatoriedad de efectuar en forma sistemática el control imunohematológico de todas las gestantes, el segumiento de las madres D negativo sensibilizadas y la IP ante y postnatal con IgG Rh. Además, recomienda efectuar la cuantificación de la HFM y que la prescripción de la IP debe ser realizada por un médico del Servicio de Hemoterapia.[22]

Este mismo criterio fue adoptado en las Normas Técnicas de la Ley Nacional de Sangre Nº 22.990, puesta en vigencia en enero de 2005 y mantenida en la actualización del año 2006[23-24]. Ambas se basaron en las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología que regían en ése momento.[25]

De todos modos, prestemos atención a los siguientes datos:

El Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá asiste a 8000 partos anuales, es la maternidad más grande de la Ciudad de Buenos Aires, y casi el 80% de sus pacientes son de la provincia de Buenos Aires.

Durante los años 1998 y 2000 se realizaron dos estudios epidemiológicos sobre mortalidad fetal y neonatal, cuyos datos lamentablemente son extrapolables a la actualidad: la EHP Rh ocupa el cuarto lugar (8,58%) en la lista de causas de muertes fetales y a diferencia de lo que ocurre en los países desarrollados, no es habitual calcular la cuantificación de la HFM ni administrar IgG Rh durante las metrorragias del primer trimestre (manejo preventivo insuficiente). Para los neonatos, la EHP por Rh causa el 0,4% de mortalidad. [26-27]

Otros dos trabajos efectuados en la misma Institución muestran hasta qué punto la EHP por Rh sigue siendo un motivo de preocupación.

En el primero se estudiaron 4798 embarazadas D negativo entre el 01/01/96 y el 31/12/05, de las cuales 585 (12,19%) estaban sensibilizadas al antígeno D: La edad promedio de las pacientes fue de 31 años y la principal causa de sensibilización fue la falta de IP. Se comprobó además, que el 86,91% de las gestantes concurre tardíamente al control inmunohematológico de primera vez. Como consecuencia de la sensibilización se produjeron: 206 abortos, 64 fetos muertos, 142 exanguinotransfusiones, 258 neonatos tratados con luminoterapia, 23 *hidrops fetalis* y 59 muertes neonatales.[28]

En el segundo: entre enero de 2000 y diciembre de 2006 se estudiaron 39.717 gestantes, de ellas, 395 (0,99%) estaban sensibilizadas por anticuerpos clínicamente significativos. El anti-D fue identificado en 328 madres, es decir el 83% de las sensibilizaciones.[29]

## Conclusiones

No existen dudas sobre la impronta de la EHP por Rh en la salud feto-neonatal en América Latina, si bien la IP con IgG Rh ha permitido un disminución de la incidencia, lejos estamos de los logros alcanzados en los países desarrollados. Seguramente todos los países tienen normas para la prevención, pero su cumplimiento es parcial o no son lo suficientemente claras como para ser efectivas.

A pesar de la educación médica continua aún existe desconocimiento entre los profesionales sobre cuáles son los controles inmunohematológicos de las gestantes y los neonatos, así como para la administración de IgG Rh. Tampoco las pacientes reciben la información adecuada de parte de los obstetras.

No menos importante es la falta de profilaxis porque el sistema sanitario no lo provee y las condiciones económicas de las pacientes impiden obtenerla.

En muchos de nuestros países el aborto es ilegal, lo que condiciona el cumplimiento de medidas preventivas.

También es frecuente observar que los estudios inmunohematológicos se efectúan en laboratorios que no pertenecen a Medicina Transfusional, o si lo son no trabajan bajo un sistema de calidad, existiendo errores de tipificación o en la detección de anticuerpos. Es fundamental para el correcto diagnóstico, control, tratamiento y prevención de esta patología la integración de un equipo médico formado por el obstetra, el neonatólogo y el especialista en

Medicina Transfusional. A partir de ello, se deben abrir canales de comunicación entre las sociedades científicas involucradas (obstetricia/ginecología, neonatología/pediatría y Medicina Transfusional) para buscar el apoyo de las autoridades de salud con el propósito de unificar criterios para el control y prevención, así como para generar medidas tendientes a disminuir la incidencia de esta patología y propendiendo a que ninguna madre pueda carecer del beneficio de la IP anti Rh. Está científicamente comprobado que la prevención de la aloinmunización tiene un costo muy inferior a de los tratamientos pre y postnatales de la EHP por Rh.

**Agradecimientos**

Mis más sinceros agradecimientos a los doctores:

Margarita Pereyra Vallejos. Ex-Responsable de la Región del Valle. Programa Nacional de Sangre, Cochabamba-Bolivia

Luiz de Melo Amorin Milho. Director de HEMOBRAS, Brasilia-Brasil

María Cristina Martínez. Directora de Servicios de Salud. Concepción, VIII Región, Chile.

Jesús Linares y Nelly Vázquez. Banco de Sangre de la Maternidad Concepción Palacios. Caracas-Venezuela.

Sus desinteresados aportes han permitido ilustrar científicamente ésta publicación y ponen de manifiesto que el esfuerzo conjunto nos permitirá desarrollar nuestra Especialidad a los niveles que nuestros pacientes nos demandan. ■

**Referencias**

1- Figueroa PJ, Parra CM, Ruiz FM, Contreras MB, Moretta MS, Sáez CJ, Valderrama CO, Uriz JA. Isoinmunizacion Rh: Evaluación de la utilidad del doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de anemia fetal. Rev. Chil Obstet Ginecol 2003; 68(3): 197-206.

2- Spinelli SL, Frailuna MA. Enfermedad hemolítica isoinmune fetoneonatal. Guía de Práctica Clínica del Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá. Año 2005.

3- Bowman JM. Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SH, ed. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:53-78.

4- Anhel S, Torrado ML. Profilaxis Rh: revisión y actualización. Rev. Arg. Transf. Vol. XXVI N° 1. 2000: 45-52.

5- Lee D, Contreras M, Robson SC, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobin for Rh prophylaxis. Transf Med 1999; 9:93-7.

6- Crowther CA. Administración de inmunoglobulina anti-D en el embarazo para la prevención de la aloinmunización Rh (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2006.

7- Normas y Estándares en Epidemiología. Nueva Lista OPS 6/67 para la tabulación de datos de mortalidad CIE-10. OPS-Boletín Epidemiológico, Vol. 20 N° 3. Septiembre 1999.

8- Pereira Vallejo M. Comunicación personal.

9- Mazzi Gonzales de Prada E, Crespo Garcia R, Canedo de Guzmán B, Flores Lizarazu E, Ramiro Quispe E, Miranda Aguilar C. Estudio de grupos sanguíneos y factor Rh en una población de La Paz, Bolivia. Rev Soc Bol Ped – 2000. Vol 39 N° (1)

10- Salcedo J, Rojas P, Cossette Sánchez, Robson Rocha, Escalera JC. "Infección por Chagas y determinación de grupos sanguíneos en escolares de Tacopaya-Arque". Revista del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud de Univalle-Cochabamba. Ed. Agosto 2004.

11- Vazquez N, Linares J. Comunicación personal.

12- Linares J. Prevención de la Incompatibilidad Rh. En: Zighelboim I. Edit. Actualidades en Reproducción Humana y Perinatología. Zighelboim I Bogotá 1982 Editorial Lerner, 399-418.

13- Prevención de la isoinmunización materna al antígeno RhD. Salud Pública Méx 2004; Vol. 46(3):193-201.

14- Reglamento a la Ley de Maternidad Gratuita y de Atención a la Infancia. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. 12 de junio del 2002.

15- Martínez MC, Quiroz V, Cuevas PG. Comunicación personal.

16- Reglamento Técnico MERCOSUR de Medicina Transfusional. Decreto N° 385/000. Ministerio de Salud Pública-Ministerio de Relaciones Exteriores. República Oriental del Uruguay. 9 de enero de 2001.

17- Amorin M L. Comunicación personal.

18- El Diario Médico. Entrevista al Dr. Jorge Decaro. "Enfermedad Hemolítica Perinatal"Agosto 2003: 8-9.

19- Guía para la Práctica del Cuidado Preconcepcional y del Control Prenatal. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina. 2003. Pág.19

20- Guía para el Mejoramiento de la Atención Post-aborto. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina. 2005. Pág.20

21- Guía pala la Atención del Parto Normal en Maternidades Centradas en la Familia. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina. 2004. Pág. 72.

22- Ley Provincial de Hemoterapia N° 11.725/95, Decreto Reglamentario 3716/97. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

23- Ley Nacional de Sangre N° 22.990. Decreto Reglamentario N° 1338 30/09/04. Ministerio de salud y Ambiente de la Nación. República Argentina.

24- Normas Técnicas y Administrativas. Resoluc. 58/2005- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina. 21 de enero de 2005.

25- Normas de Medicina Transfusional. 5° Ed. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología que regían en ése momento. 1997

26- Lomuto C. ¿De qué se mueren los recién nacidos en la Argentina 1995?. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. Vol. 17-1998: 31-35

27- Illia R. "Epidemiología y causalidad de la mortalidad fetal intermedia y tardía. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. Vol. 21-2002: 155-163

28- Torres OW, Oliveto F, Direne M. Importance of Immunoprophylaxis for Hemolytic Disease of the Newborn. P-259. Vox Sanguinis (2006) 91(suppl 3): 135

29- Torres OW, Di Pangrazio M, Direne M. "Frequency of RBC antibodies in pregnant women" Abstract N° 295. Aceptado para póster. XVIIth Regional Congress of the ISBT Madrid. 2007

# Chagas' and other protozoan diseases

**Dra. E Castro** / Centro de Transfusión de Cruz Roja Española en Madrid. España.

## Background

There are several protozoan diseases that are potentially transmittable by blood transfusion. The greatest concern relates to Malaria and Chagas Disease, but Leishmania, Babesia and others also present risks in some areas.

## Chagas Disease:

Chagas' disease, or American trypanosomiasis, is a zoonosis caused by the parasite protozoan *Trypanosoma cruzi*, and is considered to be one of the most important endemies in Latin America and which affects more than 15 million people. The disease is transmitted mainly through a haematophagous insect from the Triatominae sub-family. Other means of transmission include: blood transfusion, congenital infection through infected mothers, breast feeding, organ transplantation, laboratory accidents when handling contaminated blood, and by the ingestion of food contaminated by vectors or parasite vector faeces.

Following the acute phase, the infection progresses to a long chronic phase, which may be asymptomatic and moreover can last for decades. Thus, the risk of a potentially infected blood donor transmitting the parasite lasts for a great number of years. Recent studies indicate that up to 63% of anti *T. cruzi* seropositive blood donors have evidence of circulating parasites in their peripheral blood[1].

The real incidence of Chagas' disease acquired through blood transfusion is unknown as the majority of cases are either non-apparent or the etiologic agent is not identified.

*T. cruzi* can survive for up to 18 days in whole blood stored at 4ºC. It is also resistant to cryopreservation and thawing, so it can be transmitted, not only by whole blood transfusion, but also through fresh frozen plasma or cryoprecipitate, platelets and leukocyte concentrates.[2,3]

There are various interventions that can prevent transfusional transmission which can be applied jointly or separately. These range from the selection and deferral exclusion of risk donors, screening for anti *T. cruzi* antibodies in donated blood or the application of other complementary diagnostic techniques, the use of leukoreduction filters and, more recently, the possibility of submitting both plasma and platelets to photochemical parasite inactivation treatments.

The strategies chosen depend on the country, whether endemic or not, and the level of economic development. In endemic countries actions include donor selection and the screening of all blood donations through anti *T. cruzi* antibody detection techniques. In non-endemic countries, measures are usually different. The majority of non-endemic countries apply restrictions on donations from those persons who have suffered from the disease (permanent deferral), or for those who were born or have lived in these countries. In the second scenario there are two options, either to exclude all candidate donors who admit being born in or being offspring of parents born in or transfused in endemic countries, as in the case of the USA or, alternatively, they could be accepted if, after undergoing validated laboratory diagnostic testing, the results are negative[4].

The deferral of donors from endemic areas is mainly useful in countries with a small percentage of resident Latin Americans. In countries such as Spain, where foreign residents already exceed 8.5% of the total population, and with more than 1.5 million of these originating from Central and South America, this approach results in an unnecessarily elevated loss of blood donations. More than 6,000 samples from potential donors from endemic countries have been tested during the last 5 years, with a prevalence of 0.9% being found. In Spain, therefore, it seems appropriate to take measures such as anti *T. cruzi* screening in susceptible donors[5]. This course of action would give greater safety to the blood supply without an excessive loss of donors.

Laboratory techniques for the detection of infected individuals, which are applicable to blood banks, are principally immunological and are based on the fact that following transmission of the *T. cruzi* parasite, Chagas' disease progresses through the chronological production of specific classes of antibodies during the development of the infection.

Immunological techniques are capable of detecting antibodies directed against *T. cruzi*. Homogenised *T. cruzi* antigens are used, which are those most used in indirect hemagglutination tests (IHA), indirect immunofluorescence (IIF) and immunoenzymatic assays (EIA). Molecular fraction antigens have been incorporated during the last decade and are principally used in EIA tests. There is a wide range of antigens in use for diagnosing Chagas' disease. Additional more specific or supplementary tests for *T. cruzi* antibodies, such as immunofluorescence (IF) or immunoblot, must be performed to confirm the specificity of antibodies to *T. cruzi*.

Blood donation screening strategies vary from country to country. In Latin America all donations are screened.

In non-endemic countries it does not seem necessary to apply testing to all donations which, moreover it would not be cost effective. The most commonly used measures are based on recognising donors at risk by means of a pre-donation questionnaire. Those donors who do not report suffering or having suffered from the disease, but nevertheless come from endemic areas, are submitted to laboratory screening tests. European Guidelines consider this possibility and there are several EIA tests

bearing the CE mark which, therefore, can be used for the diagnosis and screening of blood donors and donations from the same. This decision has not been adopted in some countries, such as the USA, but it is possible that the health authorities will shortly validate some EIA tests and begin using antibody screening in selected donors.

Another strategy for protecting the blood supply may be provided through the use of leukoreduction filters. Although filtration reduces the *T. cruzi* burden to some extent[6] the degree of reduction achieved is insufficient to completely prevent the possibility of transmission by transfusion[7].

In parallel to advances in microbiological screening techniques, blood banks have been introducing other strategies into their routine, such as pathogen inactivation systems, which are aimed at improving the safety of transfusion. These involve chemical substances such as methylene blue, Riboflavin, or psoralens[8-12] which block the capacity of the nucleic acids in any type of cell or viral particle to replicate and, therefore, impede the transmission of any of these through transfusion. Recent studies have demonstrated the efficacy of the Methylene Blue and Light system in reducing the pathogen burden in plasma artificially infected with different *T. cruzi* strains[7]. A similar study was conducted to ascertain the efficacy of photochemical treatment with Amotosalen plus UVA applied to platelets artificially infected with different strains of *T. cruzi*. Using a new mouse model, the authors demonstrated a reduction of up to >5.5 Log of the *T. cruzi* burden[13]. These methods open the way to improving the safety of the blood plasma and platelet supply in relation to different types of parasitic infections.

## Malaria

Malaria is a protozoan infection transmitted by mosquito bite. This concerns the Plasmodium parasite of which there are four different species: *P. Falciparum, P. Vivax, P. Malaria and P. Ovale*. It is one of the most common diseases worldwide and more than half the population live in areas where malaria is endemic, which include parts of Asia, Africa, Oceania, Central and South America. About 300-500 million new cases are reported every year.

Inhabitants of malaria endemic areas are continually exposed to infection, consequently, if they survive, they develop an immune mechanism. However, immunity against malaria is not fully protective, therefore sufferers become semi-immune. Semi-immune status means that the individual can withstand a low number of parasites without any symptoms. Thus, there is a risk that potential donors who come from malaria endemic areas carry a significant amount of parasites which can be transmitted through transfusion[3].

All Plasmodia spp. can survive for at least 3 weeks in refrigerated blood, this is the main reason for its capacity of transmission through the transfusion of blood and blood components. Any blood component containing red cells can harbour viable parasites. Cases of transfusion transmitted malaria have been reported with all kinds of blood components, including red blood cells, platelets, FFP, leukocytes and frozen red blood cells[3].

Transfusion transmitted malaria was one of the first recorded incidents of transfusion transmitted infection. The real incidence is unknown, especially in endemic areas, where blood component recipients frequently have infections, however the rate is likely to be more than 50 cases per million donations. In non-endemic countries the incidence ranges between 0-2 cases per million donations[3]. On a global scale, malaria remains one of the most common transfusion transmitted infections.

The problem is extremely severe in endemic countries given that the majority of potential blood donors may be infected. The only possible measures are the exclusion of donors from areas with greater risk or with higher parasitemia, or anti-malarial chemotherapeutic treatment of blood recipients. Despite all the efforts and strategies adopted it is almost impossible to guarantee the safety of blood with respect to the transmission of malaria in these countries.

The approach is different in non-endemic countries. As a result of demographic changes, increasing immigration into Europe and the USA from endemic countries, and the increase of visitors to these areas, the preservation of a safe blood supply in non-endemic countries is becoming increasingly complicated.

The most frequently applied measure in non-endemic areas is screening for exposed donors through donor questioning. Questions related to the risk of malaria are aimed at identifying the geographical location (country of birth or residence in malarial areas, travel history), the length of time in any malarial area, the time elapsed since last being in an endemic area and any previous history of the disease[2]. With respect to the location, WHO provided malaria area maps are useful. Some transfusion services subdivide countries according to geographical zones and seasonality, which increases the complexity and therefore the possibility of errors[2]. The period of residence in endemic areas is also an important factor to be considered. The longer the period, the greater the risk of an individual becoming semi-immune whilst parasitemic[2]. The time elapsed since last being in a malarial area is also important. Any visit to these areas encompasses a risk of becoming infected. Sufficient time must be allowed to elapse for symptoms to appear or an immune response to develop in a non-immune individual. A 6-month deferral after the last visit would allow sufficient time for both symptoms and antibodies to develop[2]. With respect to a history of malaria, although permanent deferral is the rule, alternative approaches may be possible depending upon the time since the last symptoms and treatment outcome.

Donors who disclose a risk of malaria are normally deferred for either 6 months or 3 years, depending on whether they have experienced short visit exposure or longer residence in a malarial area. Another option is to accept the donor to donate plasma exclusively for fractionation purposes, but exclude the donation of cellular components. This strategy has been efficacious, but it has many pitfalls. It depends both on the donor accurately

disclosing the risk and the application of such information in the blood bank[14]. The main drawback to this strategy is the unnecessary wastage of the blood donor pool.

For this reason, many non-endemic and some endemic countries have begun to elaborate strategies to assist in identifying those donors who are actually carrying the parasite by adding specific laboratory tests to the selection of donors at risk.

Different laboratory assays may be used for screening blood donations. There are 4 possible targets: intracellular parasites; anti-plasmodium antibodies; plasmodium antigens and plasmodium DNA[2].

The direct parasite detection method through the examination of Giemsa or Wright-stained thick and thin blood films is considered the gold standard. Nevertheless these are laborious and depend on well-trained personnel, therefore are impractical for large scale blood donor screening. Parasite antigen detection assays are based on the detection of Histidine-rich protein 2, plasmodial lactate dehydrogenase or aldolase, and are currently performed by EIA techniques. The sensitivity of this method makes it unsuitable for screening blood donors, but some authors have proposed the combined use of plasmodium antigen and antibodies, thereby increasing the sensitivity of this latter[2].

The detection of plasmodium antibodies can be performed either by indirect immunofluorescence (IFAT) or EIA assays. IFAT demonstrates good sensitivity, however it has the limitation that it detects anti *P. Falciparum* antibodies well but scarcely cross reacts with the other species of plasmodium. It is also a laborious and somewhat subjective technique.

EIA techniques overcome these limitations to some extent. The available assays demonstrate good sensitivity in samples from potentially exposed donors. Application to donors 4-6 months after any possible exposure guarantees that sufficient time has elapsed for the complete development of antibodies. More recently, a multiantigen EIA test has been developed which uses recombinant antigens and gives greater sensitivity to *P. Falciparum* and *P. Vivax*.

Our experience with the ELISA test: Using the ELISA technique from Cellabs, we analyzed 1,173 samples from potential donors with malaria risk factors to detect antibodies against 4 species of Plasmodium. All EIA reactive samples were confirmed through P. Falciparum IFAT, and, in same cases, through PCR. IR was found in 28% (327) by EIA, but only 13% (41) of these were positive by IFAT.

Plasmodial DNA assays: A study in Spain[15] showed a sensitivity of between 0.004 and 0.04 parasites per microlitre. However this level of sensitivity is still 100 times lower than that required, which is 0.00004 parasites per microlitre, to detect all the blood units contaminated with this parasite. Therefore the current NAT tests for malaria are unsuitable for screening blood donors.

With regard to other alternatives for improving the safety of transfusion with respect to malaria, there is evidence of the potential usefulness of modern pathogen reduction systems based on photochemical treatments. However, at this time these systems are available for platelets and plasma which only contain residual quantities of red cells. The great problem of malaria in relation to transfusion resides in the red cells, and red cell pathogen reduction techniques are not currently available for routine use. Nevertheless, preliminary results using Amotosalelo and UVA in plasma and platelets indicate a considerable efficacy in the reduction of this parasite[16].

## Leishmania

Visceral leishmaniasis or kala-azar is a zoonotic disease caused by Leishmania infantum and is transmitted through the bite of infected sand flies. It is an asymptomatic but lethal disease if untreated. Leishmaniasis is endemic in parts of Asia, Africa, the Americas and southern Europe, with an increasing geographic distribution in previously non-endemic regions. Leishmania parasites may be found in blood in multiple forms: within infected monocytes, as free promastigotes introduced by the sand fly vector, or as free amastigotes released from mononuclear phagocytes. Although peripheral parasitemia is documented for Leishmania spp., reports on transfusion-transmitted infections are rare[17,18]. Cases of Leishmaniasis occurring in non-endemic areas have been ascribed to the transfusion of contaminated blood products.

Strategies to prevent Leishmania entering the blood supply are not well established. Prospective blood donors with a previous diagnosis of Leishmaniasis are permanently deferred. However the vast majority of countries do not have any strategy to detect donors at risk. One exception is the USA where, after the Desert Storm Operation, the Department of Defence recommended that military personnel who travelled to the Persian Gulf should be deferred as blood donors.

The Mediterranean basin is among endemic areas and the presence of asymptomatic carriers has been reported in various countries[19-22]. A study to asses the seroprevalence of cryptic Leishmania infection among blood donors was performed in the Balearic Islands[23]. The study included an EIA antibody assay as well as Nested PCR, blood cultures and delayed type hypersensitivity skin test (DTH). Overall seroprevalence was 4.6%, the PCR positive rate was 11.4% and DTH reactions were found in 16.4% of presenting donors. In a more recent study performed in Majorca[24], which was designed to evaluate the usefulness of leukoreduction filters, 294 random blood donors were tested by parasitological methods (in-vitro culture and nested-PCR of peripheral blood mononuclear cells). Blood was collected in blood bags with integrated leukoreduction filters. DNA Leishmania detection was performed after filtration of known DNA positive RBC by nested PCR. Screening cultures were positive in 2/294 (0.7%) and Leishmania DNA was amplified in 18/294 (6.1%). After leukoreduction, none of the 13 RBC samples studied by PCR were positive. Due to the different forms of the parasite that can be found in blood, and because non-parasitic forms are intracellular, further investigation may be necessary to ascertain the efficacy

of leukoreduction filtering in eliminating Leishmania from other blood components, such as plasma and platelets, donated by asymptomatic carriers.

Another approach to reducing parasitic infections via blood components is treatment with photochemical systems. A study performed to asses the efficacy of Amotosalen plus UVA in reducing Leishmania in platelets[25] demonstrated reduction to below the level of detection (>4 Log) for both *L. mexicana* and *L. major* amastigotes. Hence photochemical treatment has the potential to prevent transfusion associated Leishmania infection.

### Babesia

Human babesiosis is produced by a protozoan agent, *Babesia microti*. The parasite is intraerythrocytic and is mainly transmitted to humans by a thick vector, the *Ixodes scapularis*. The infection is endemic in North-eastern and upper Midwestern USA.

Human infection is generally subclinical or mild (fever, headache, malaise and myalgia) that usually resolves within a few weeks, however the disease may be severe in immunocompromised, newborn, elderly, as well as asplenic patients. The risk of acquiring symptomatic infection through transfusion is extremely low, nevertheless, babesiosis should be included in the differential diagnosis of a febrile haemolytic disease in blood transfusion recipients[26]. Infected individuals who become chronic carriers and donate blood during asymptomatic periods pose the greatest risk to the blood supply.

To date, more than 50 cases of transfusion transmitted Babesiosis has been reported, and the figures have been steadily increasing during the last 10 years. Reported cases have involved mainly RBC, but rarely platelets.

A recent study carried out in the USA demonstrated a high prevalence among presenting donors (0.9%), and that 53% were parasitemic as demonstrated by PCR. These observations suggest that *B. microti* seropositive blood donors may pose a greater risk to blood safety than once thought[27].

The number of endemic areas is continuously increasing, residents in non-endemic areas can acquire the infection when visiting endemic areas, and an infected donor can donate in a non-endemic area, therefore the problem may spread to other US regions.

Possible measures to reduce the risk include selective geographic testing by EIA assays. Despite the improvements achieved in diagnostic testing, these are not readily available for the mass screening of blood donors. Improvements in strategies to prevent the transmission of Babesia by transfusion are required.


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

Recently introduced pathogen inactivation systems for the treatment of platelets and plasma, based on photochemical treatment with Amotosalen plus UVA, have demonstrated high efficacy in the inactivation of *B. microti*, with a log reduction greater than >5.3[28]. However, as it is an intra-erythrocytic parasite, the real usefulness of inactivation systems depends on the possibility of extending this technology to RBC.

**Acknowledgements**

The authors wish to thank Martin Hadley-Adams for translating the manuscript and assisting with the English language and Alicia Saturio for her secretarial support. ■

## Referencias

1. Smith, T A, Leiby, D A, Herron, R M, and Herwaldt, BL. Transfusion-Transmitted Trypanosoma Cruzi: Are seroporsitive blood donors at-risk for transmitting chagas' disease? Transfusion 40[supplement], 42S. 2000.
2. Kitchen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. Vox Sang 2006;90:77-84.
3. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. Transfus Med Rev 2005;19:229-40.
4. Council of Europe Publishing e, ed. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 12th ed. ed. Strasbourg: Council of Europe Publishing, ed, 2006.
5. Castro, E. Transfusión sanguínea y enfermedad de Chagas: inciativas en Centros de Transfusión de España. Enf Emerg 8[Supl 1], 48-50. 2006.
6. Moraes-Souza H, Bordin JO, Bardossy L et al. Prevention of transfusion-associated Chagas' disease: efficacy of white cell-reduction filters in removing Trypanosoma cruzi from infected blood. Transfusion 1995;35:723-6.
7. Gironés, N., Bueno, JL., Carrión, J., Fresno, M., and Castro, E. The efficcy of photochemical treatment with Methylene Blue and Light for the reduction of Trypanosoma Cruzi in infected plasma. Vox Sang. 2006. (In press)
8. Corash L. Inactivation of infectious pathogens in labile blood components: meeting the challenge. Transfus Clin Biol 2001;8:138-45.
9. Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. Vox Sang 2000;78 Suppl 2:211-5.
10. Mohr H. Methylene blue and thionine in pathogen inactivation of plasma and platelet concentrates. Transfus Apher Sci 2001;25:183-4.
11. Van Voorhis WC, Barrett LK, Eastman RT et al. Trypanosoma cruzi inactivation in human platelet concentrates and plasma by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:475-9.
12. Zavizion B, Pereira M, de Melo JM et al. Inactivation of protozoan parasites in red blood cells using INACTINE PEN110 chemistry. Transfusion 2004;44:731-8.
13. Castro, E., Gironés, N., Bueno, JL., Carrión, J., Lin L., and Fresno, M. The Efficacy of Photochemical Treatment with Amotosalen HCl and UVA (INTERCEPTTM) for inactivation of Trypanosoma Cruzi in pooled Buffy-Coat. Transfusion, 2006 (In press)
14. Kitchen AD, Barbara JA, Hewitt PE. Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines. Vox Sang 2005;89:77-80.
15. Benito A, Rubio JM. Usefulness of seminested polymerase chain reaction for screening blood donors at risk for malaria in Spain. Emerg Infect Dis 2001;7:1068.
16. Sawyer, L, Mababangloob, R, Propst, M, Sampson-Johannes, A, Bernard, K, Grellier, P, Guillemain, B, Murthy, K, Van Voorhis, W. C., and Dupuis, K. Inactivation of blood-borne pathogens in apheresis plasma and platelets using the INTERCEPT Blood system. The Hemotology Journal 90, 242. 2005.
17. Mathur P, Samantaray JC. The first probable case of platelet transfusion-transmitted visceral leishmaniasis. Transfus Med 2004;14:319-21.
18. Singh S, Chaudhry VP, Wali JP. Transfusion-transmitted kala-azar in India. Transfusion 1996;36:848-9.
19. Colomba C, Saporito L, Polara VF et al. Serological screening for Leishmania infantum in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Sicily, Italy). Transfus Apher Sci 2005;33:311-4.
20. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH et al. Quick detection of Leishmania in peripheral blood by flow cytometry. Is prestorage leucodepletion necessary for leishmaniasis prevention in endemic areas? Transfus Med 2003;13:59-62.
21. le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuvre JP et al. Occurrence of Leishmania infantum parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. J Clin Microbiol 1999;37:1953-7.
22. Riera C, Fisa R, Udina M et al. Detection of Leishmania infantum cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:102-10.
23. Riera, C., Muncunill, J., Fisa, R., Serra, T., Udina, M., Lloret, C., López Chejade, P., Mascaró, M., Carrió, J., Girona, E., Oliva, E., Jiménez, M., Sedeño, M., and Forteza, A. Asymptomatic Infection By Leishmania Infantum in Blood Donors from the Balearic Islands ( Spain). Transfusion 45[Supplement], 18A. 2005.
24. Riera, C., López Chejade, P., Fisa, R., Serra, T., Sedeño, M., Jiménez, M., Girona, E., Mascaró, M., Muncunill, J., Udina, M., Forteza, A., Gallego, M., Carrió, J., and Portus, M. Efficacy of the Leukoreduction to Reduce the Risk of Leishmania Infantum Transfusion Transmission. Study in Blood Donors from the Majorca Island ( Balearic Islands, Spain). Vox Sang. 91[supplement 3], 99. 2006.
25. Eastman RT, Barrett LK, Dupuis K et al. Leishmania inactivation in human pheresis platelets by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength ultraviolet irradiation. Transfusion 2005;45:1459-63.
26. Pantanowitz L, Telford SR, III, Cannon ME. The impact of babesiosis on transfusion medicine. Transfus Med Rev 2002;16:131-43.
27. Leiby DA, Chung AP, Gill JE et al. Demonstrable parasitemia among Connecticut blood donors with antibodies to Babesia microti. Transfusion 2005;45:1804-10.
28. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. Transfusion 2006;46:1168-77.

# The globalization of Chagas disease

**Dr. G A. Schmunis** / Pan American Sanitary Bureau. Regional Office of the World Health Organization. Washington DC, United States

## Chagas Disease in Latin America

American trypanosomiasis, or Chagas disease, is a zoonosis caused by *Trypanosoma cruzi*. Currently, 7 million people in the Americas from Mexico in the north to Argentina and Chile in the south are estimated to be infected.[1] The only Spanish-speaking countries in the Americas in which no humans have been found to be infected by *T. cruzi* are Cuba and the Dominican Republic.[2] In endemic countries, Chagas disease is estimated to have caused 45,000 deaths per year in the 1980s, 23,000 in 1990, and 11,000 in 2000.

Most infections in human beings, occur when the skin or mucous membranes come into contact with the stool or urine of bloodsucking insects, the triatomas, infected with *T. cruzi*.[2,3] In up to 50% of untreated individuals, or those for whom treatment was ineffective, *T. cruzi* can be detected in the blood years after infection. Consequently, *T. cruzi* can be transmitted through a blood transfusion to an uninfected person.[2,3] Fortunately, only some of those who receive a transfusion of infected blood contract the disease—from 12% to 20% in Argentina, Brazil and Chile, and up to 48% in Bolivia.[2,3] However, this risk could be further reduced, since in the United States it was proven that 11 individuals who had received units positive for *T. cruzi* continued to be seronegative.[4] In any event, transfusion is considered the second most common mode of transmission of *T. cruzi* infection.[2,3] A third mode of natural transmission is transplacental transmission.[2,3]

## *T. cruzi* Infection and transfusion

As long as blood from infected donors is not discarded, the possibility of transmitting infections through transfusion will remain.[2,3] Transfusion of whole blood, packed red blood cells, platelets, leukocytes, frozen fresh plasma, and cryoprecipitate may be dangerous. By contrast, the use of lyophilized products appears to be safe.[5]

In countries where *T. cruzi* serology is not performed to screen donors, the risk of receiving infected blood increases in direct proportion to the prevalence of infection among the donor population and the number of transfusions received.[5] Thus, individuals receiving multiple transfusions are more exposed.

In any event, most transfusion-transmitted infections can go unnoticed, due to the late onset of the symptoms, often four or five weeks after transfusion, preventing *T. cruzi* from being perceived as the etiologic agent of the post-transfusion symptoms, or because the infection is indeed asymptomatic in immunocompetent individuals.[5]

In Latin American countries starting in 1993, improved information systems made it theoretically possible to estimate: i. the probability of transfusing blood with *T. cruzi*; ii. the risk of cases of post-transfusion infection of *T. cruzi*; and iii. the potential number of infections.[5] In the nine countries for which there was national information in 1993, which together had 1,023,944 donations, screening ruled out 7,064 units and theoretically prevented the infection of 1,690 recipients.[6,7] In 2001-2002, of the 17 countries where Chagas disease is endemic, 7 screened 100% of the donors; 3, ≥99%; 2, ≥92%; 2, ≥75%; and 3, ≤34%.[8] In the 10 countries where less than 100% of donors were screened, 536 infected units would have been transfused, causing 107 cases of potential transfusion-transmitted *T. cruzi* infection in 2001-2002.8 The true number of infected units transfused and the number of infections may have been lower than indicated above, since these numbers resulted from screening, and previous experience indicates that some positive screening samples would not be true positives.

## Diagnosis and prevention

In endemic countries, the administration of a pre-donation questionnaire, determining place of birth (rural area), housing characteristics (unhealthful), and/or familiarity with the transmitting vector, yields warning signs to rule out donors. Still, only serology can determine if a potential donor for whom the questionnaire yields no warning signs is, or is not infected. The most commonly used conventional technique is the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), followed by indirect hemagglutination (IHA) and indirect immunofluorescence (IIF) tests.[2,3] Other less conventional techniques that use more purified antigens, combinations of peptides or recombinant antigens, are chemoluminescence, radioimmunoassay, western blot, and variations of ELISA, or even quick immunochromatography screening methods.[3,9] Depending on the primers used, polymerase chain reaction (PCR) can also be used for diagnosis.[3]

In one endemic country, the law requires donors to be screened with two serological techniques. Although this increases the cost, experience indicates that it also raises the number of positive donors, since antibodies with different specificities are identified. The World Health Organization recommends that at least one ELISA of high sensitivity should be used for screening donors in endemic countries.[3] From the standpoint of a blood bank, that only one or

more than one technique are positive is academic; even if a single technique yields a positive result, the blood has to be discarded. From a clinical standpoint, even with a single persistently positive technique, there is no way to prove that the individual is not infected with *T. cruzi*.

### *Trypanosma cruzi* infection in non-endemic countries

The potential for transfusing *T. cruzi* infected blood or blood products does not exist only in Latin America. Economic hardship or political problems, or both, have spurred emigration from endemic countries to developed countries, transforming Chagas disease from mainly a rural problem of Latin America, to a global problem. It is obvious that the higher risk occurs in those countries receiving the highest number of immigrants: Spain and the USA.

In the United States, in the 1980s, it was estimated that between 100,000 and 370,000 people had chronic *T. cruzi* infection and that 75,000 of them suffered from chronic myocardiopathy.[10,11] The actual number may have been even higher, since the 2000 census showed 35 million Hispanics living in that country (41 million in 2004).[12,13] A significant number were immigrants from countries endemic for *T. cruzi* infection.[12,13] Thousands of people from endemic countries also live in Canada, European countries, and Japan.[14] In the latter country, these are mainly Brazilians of Japanese ancestry whose living conditions in Brazil make them unlikely to have been infected with *T. cruzi*. In the United States and Canada, there were reports of cases of transfusion-transmitted infection in immunosuppressed patients who had received transfusions of blood or platelets.[15-20] Three donors were immigrants from Mexico, Bolivia, and Paraguay.[15-18]

**Table 1.** Number of legal immigrants in the United States from North and Central America, 1981-2004; percentage of blood donors with positive *T. cruzi* serology in the sending countries; and potential number of individuals infected with *T. cruzi* among immigrants from those countries.

| North and Central America | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Country:** | **MEX** | **ELS** | **GUT** | **HON** | **NIC** | **PAN** | **Total** |
| **No. of immigrants** | 4,621,400 | 552,500 | 253,800 | 139,500 | 180,700 | 59,200 | **5,807,100** |
| **Prevalence among donors in country of origin/1000** | *3.8<br>**68.0 | 19.0 | 8.0 | 12.0 | 3.9 | 14.0 | ***5.7**<br>****57.0** |
| **Estimated # of infected immigrants** | *17,561<br>**314,255 | 10,497 | 2,030 | 1,674 | 705 | 829 | ***33,296**<br>****329,990** |

MEX: Mexico; ELS: El Salvador; GUT: Guatemala; HON: Honduras; NIC: Nicaragua; PAN: Panama. *Seroprevalence of *T. cruzi* in all blood donors, 1997 to 1999.** Seroprevalence of *T. cruzi* in blood donors (low income) from the General Hospital of Mexico City, 1998-2000.

**Table 2.** Number of legal immigrants in the United States from South American countries, 1981-2004; percentage of blood donors with positive *T. cruzi* serology in the sending countries; and potential number of individuals infected with *T. cruzi* among immigrants from those countries.

| South America | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Country:** | **ARG** | **BRA** | **COL** | **ECU** | **GUY** | **PER** | **VEN** | **Total** |
| **No.immigrants** | 65,000 | 111,800 | 324,500 | 168,400 | 202,200 | 190,800 | 68,500 | **1,131,200** |
| **Prevalence among donors in country of origin/1000*** | 44.0 | 7.6 | 11.0 | 1.3 | ? | 1.7 | 6.0 | **7.3** |
| **Estimated # of infected immigrants** | 2,860 | 849 | 3,569 | 219 | ? | 324 | 411 | **8,232** |

ARG: Argentina; BRA: Brazil; COL: Colombia; ECU: Ecuador; GUY: Guyana; PER: Peru; VEN: Venezuela. *Seroprevalence of *T. cruzi* in blood donors, 1997-1999.

**Table 3.** Estimate of the number of illegal immigrants in the United States from Latin America, in 2000; percentage of blood donors with positive *T. cruzi* serology in the sending countries; and potential number of immigrants from those countries infected with *T. cruzi*.

| Country | MEX | ELS | GUT | COL | HON | ECU | BRA | PER | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No. immigrants | 4,808,000 | 189,000 | 144,000 | 141,000 | 138,000 | 108,000 | 77,000 | 61,000 | **5,757,000** |
| Prevalence among donors in country of origin/000 | *3.8<br>**68.0 | 19.0 | 8.0 | 11.0 | 12.0 | 1.3 | 7.6 | 1.7 | ***4.7**<br>****58.0** |
| Estimated # of infected immigrants | *18,270<br>**326,957 | 3,591 | 1,152 | 1,551 | 1,656 | 140 | 585 | 104 | ***27,049**<br>****335,736** |

MEX: Mexico; ELS: El Salvador; GUT: Guatemala; COL: Colombia; HON: Honduras; Ecuador; BRA: Brazil; PER: Peru. **Seroprevalence of *T. cruzi* in blood donors from 1997 to 1999.** Seroprevalence in blood donors from the General Hospital of Mexico City, 1998-2000.

Trypanosoma cruzi infection by organ transplantation has also been reported in the USA,[21] and another case was reported in Spain in a bone marrow transplant.[22]

### The United States and Canada

In the United States, the greatest risk is believed to exist in places with the largest Latino populations. In 1987, in Los Angeles, California, 1.1% of 988 donors were found to have positive serology; 0.1% of the total had been found positive by two diagnostic techniques.[23] A questionnaire used in 1989-1990 to identify high-risk donors found that 543 of 3,492 donors (15.5%) came from areas endemic for *T. cruzi*. Seventy-two were regarded as high-risk donors, and *T. cruzi* serology was performed on 45 of these 72 donors, with 2 (4.4%) being found positive with two serological techniques.[24] There is further evidence that *T. cruzi* poses a threat of contamination to the blood supply in the USA. From 13,309 donors living in California, New Mexico, and Texas, including 7,835 of Hispanic origin, 0.10% were positive for *T. cruzi*; of a total of 49,465 donors in Miami and California, 105 samples (0.21%) tested positive in 1994-1995 (after a second technique was used, only 34 (0.06%) of the 49,465 samples remained positive); and positive samples were found even among blood donors from the southwestern United States considered to be at moderate risk (0.003% of 100,089 donors).[25-27] In the late 90s, an increasing seroprevalence has been shown among blood donors in Los Angeles, California, from 1 in 9,850 donors in 1996, to 1 in 5,400 donors in 1998.[28]

The potential for *T. cruzi* infection from blood transfused from infected Latinos cannot be estimated on the basis of the total Latino population in the United States, since most of this population was born in that country, and the social and economic conditions of the rural population do not bring the jungle vector of *T. cruzi* into intimate contact with humans. However, these estimates can

**Table 4.** Immigrants to selected European countries, 2003

| Immigrants' country of origin | | DNK | FIN | NLD | POR | SWE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| North and Central America | MEX | 85 | 22 | 261 | 20 | 133 |
| | COR | 10 | 2 | 38 | | 14 |
| | GUT | 5 | | 22 | 5 | 11 |
| | ELS | 2 | 2 | 14 | | 49 |
| | HON | 10 | 2 | 24 | | 15 |
| | NIC | 2 | 1 | 21 | | 26 |
| | PAN | 2 | 1 | 13 | 2 | 6 |
| South America | ARG | 38 | 23 | 154 | 59 | 84 |
| | BOL | 25 | 4 | 51 | 6 | 92 |
| | BRA | 191 | 45 | 709 | 2137 | 252 |
| | CHI | 42 | 14 | 104 | 10 | 404 |
| | COL | 94 | 43 | 438 | 58 | 176 |
| | ECU | 22 | 7 | 138 | 32 | 105 |
| | GUY | | | 35 | | 4 |
| | PAR | 8 | 1 | 6 | 2 | 5 |
| | PER | 37 | 31 | 204 | 18 | 207 |
| | URU | 7 | 1 | 15 | 11 | 44 |
| | VEN | 26 | 9 | 160 | 336 | 42 |

DNM; Denmark; FIN: Finland; NTL: Netherlands; POR: Portugal; SWE: Sweden. The abbreviations for sending countries are the same as in Tables 1 to 3.

**Table 5.** Number of legal immigrants in Spain from South American countries, 2002-2003; percentage of blood donors with positive *T. cruzi* serology in their country of origin; and potential number of immigrants from those countries infected with *T. cruzi*.

| Country | ARG | BOL | BRA | CHI | COL | ECU | PAR | PER | URU | VEN | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2002/ # of immigrants [a] | 27,937 | **N.A.** | 12,902 | 8,257 | 71,238 | 115,301 | **N.A.** | 39,013 | 5,995 | 10,634 | **297,171** |
| Prevalence among donors in country of origin/1000* | 44.0 | **N.A.** | 7.6 | 9.7 | 11.0 | 1.3 | **N.A.** | 1.7 | 4.5 | 6.0 | **8.5** |
| Estimated # of infected immigrants | 1,229 | **N.A.** | 98 | 80 | 783 | 149 | **N.A.** | 66 | 27 | 64 | **2,518** |
| 2003, # of immigrants | 30,313 | 24,433 | 10,107 | 7,105 | 15,998 | 99,380 | 3,335 | 18,519 | 11,834 | 13,117 | **231,141** |
| Prevalence among donors in country of origin/1000* | 44.0 | 172.0 | 7.6 | 9.7 | 11.0 | 1.3 | 37.7 | 1.7 | 4.5 | 6.0 | **27.0** |
| Estimated # of infected immigrants | 1,333 | 4,204 | 77 | 69 | 175 | 129 | 126 | 31 | 53 | 78 | **6,275** |

ARG: Argentina; BRA: Brazil; CHI: Chile; COL: Colombia; ECU: Ecuador; MEX: Mexico; PER: Peru; URU: Uruguay; VEN: Venezuela.
*Seroprevalence for *T. cruzi* in blood donors from 1997 to 1999.

be based on the number of legal immigrants from 1981 to 2004, 6.93 million (Table 1 and 2), and the estimates on the number of undocumented immigrants, 5.7 million in 2000 (Table 3), arriving in the United States from endemic countries in Latin America,[12,13] and the prevalence of infection among blood donors in the respective sending countries.[8] According to this criteria, 41,528 legal immigrants, or 6/1000 of the total, can be expected to be infected with *T. cruzi*, compared with 27,049 undocumented immigrants, or 4.7/1000 of the total (Tables 1-3).

Because of the high number of immigrants from Mexico, estimates were done also considering that the prevalence in blood donors from that country was either the overall prevalence for *T. cruzi* in Mexican blood donors (3.8/1000)[8] or the prevalence for *T. cruzi* in Mexican low income blood donors (68/1000),[28] which are the ones more likely to emigrate.

In the first scenario, 17,561 of the legal immigrants and 18,270 of the undocumented ones may have been infected with *T. cruzi*. In the second scenario, 314,255 of the legal immigrants and 326,957 of the undocumented ones could have been infected. So in this scenario, the estimated prevalence in the population of legal immigrants was 48/1000 and of the undocumented ones 58/1000 (Tables 1 & 3). The true number may lay in between.

In Canada, 216,975 of 29,639,035 inhabitants were considered from Latin American, in 2001. Of these, 131,235 were assumed to be immigrants and their country of origin was known: 36,675 were from Mexico, 34,110 from Chile, 26,740 from El Salvador, 17,745 from Peru, and 15,865 from Colombia. In addition, 41,620 were from Central and South America although their country of origin was not indicated, while another 44,120 were natives of Canada, according to the information provided.[30] Based on the described prevalence rates for *T. cruzi*, per 1,000 persons in these immigrants' countries of origin from 1997 to 1999[8]—Mexico, 3.8 or 68.0 ; Chile, 9.7; El Salvador, 19.0; Peru, 1.7; and Colombia, 11.0; the number of infected individuals from each of these countries would be expected to be 139 to 2,494 (whether the *T. cruzi* infection rate in the Mexican immigrants was considered to be 3.8 or 68.0/1000), 331, 508, 30, and 175; from 9/1000 to 96/1000 of all immigrants whose country of origin was identified.

## The Countries of Europe

Migration originating in the endemic countries of Latin America was almost exclusively to the countries of Western Europe. Table 4 shows immigration in the countries with the lowest immigration. Information was not obtained from England, Germany and France.

In Spain, the European country receiving the most immigrants, T. cruzi infection is a potential problem. According to

the General Police Directorate of the Ministry of the Interior, Spain, there were 297,171 legal immigrants in 2002 from 16 Latin American countries endemic for Chagas' disease (Table 5).[31] By considering the prevalence of infection among those immigrants similar to the prevalence in the blood banks of their countries of origin in 1997-1999,[8] (it was assumed that immigrants from Mexico to Spain, had better economic status than those emigrating to Canada or the USA), it can be estimated that in that year 2,518 individuals were potentially infected.

In 2002, there was no information on the number of immigrants from other endemic countries such as Bolivia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, and Paraguay. In 2003 (Tables 5 and 6), 238,866 immigrants were reported. It can be estimated that 6,275 could have been infected. This is because in that year, information was provided on immigration from Bolivia, which has the highest prevalence of T. cruzi infection in the Americas. However, the information for 2003[31] was obtained from a different source than that obtained for 2002.[32]

Still, there appears to be no doubt that in Spain that illegal immigration is even greater than legal immigration. For example, in 2002, 550,000 tourists from 17 Latin American countries entered Spain but only 86,000 left. The extreme case is Ecuador, from which 101,432 tourists entered Spain but only 874 departed.

A recent survey in Valencia, Spain, underscored the nature of the problem. Of 705 donors with possible risk (donors who were from or had remained in endemic areas for Chagas disease), 1.56% were found positive for *T. cruzi* by IHA and 0.85% were confirmed by IIF. Of the six positive donors, two came from Bolivia, and one each from Mexico, Ecuador, Nicaragua, and Chile.[33] Among 1,770 blood donors tested in Cataluña, the positive rate for the *T. cruzi* screening was 1.18% (21 positive) of which 0.62% (11 samples), were considered confirmed as positive. Most of them were Bolivians.[34] Serology for *T. Cruzi* in Barcelona of 70 children (0-14 years) and 98 adult women during a 14th months period, detected an infection rate of 4.25% among the women.[35] Therefore, it was not unexpected when a congenital case of Chagas disease was detected in Cataluña.[36]

## Conclusion

Although these estimates merely touch upon the problem, they indicate the potential risk of transmission of the *T. cruzi* infection to recipients of blood or blood products obtained from immigrants from the Chagas endemic area. They also raise the potential problem of host countries' failure to diagnose congenital Chagas disease. In the United States, the highest-risk donors are those from Mexico, El Salvador, Guatemala, Argentina, and Colombia, given their number and the prevalence of infection in their countries of origin. In Canada, those from Mexico, Chile, and El Salvador pose the highest risk, whereas in Spain, those from Argentina, Bolivia, Colombia, Ecuador, and Peru pose the highest risk. The only effective form of prevention is not to use blood from donors from Chagas endemic countries, or to perform serological screening for *T. cruzi* exclusively on donors from these countries, or donors that have lived in those countries.

The existence of a population infected with *T. cruzi*, most of who do not know they are infected, poses other challenges for receiving countries. On the one hand, meeting these challenges will require services with specialized infrastructure and trained staff, and, on the other, legislation might have to be modified, so that immigrants are not discriminated against at their places of employment due to their infection. ■

**Table 6.** Number of legal immigrants in Spain from North and Central America, 2003; percentage of blood donors with positive *T. cruzi* serology in sending countries; potential number of immigrants from those countries infected with *T. cruzi*.

| | North and Central America | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Country:** | **MEX⁺** | **ELS** | **GUT** | **HON** | **NIC** | **PAN** | **Total** |
| **No. of immigrants** | 10,812 | 487 | 340 | 1,368 | 319 | 293 | **13,619** |
| **Prevalence among donors in country of origin/1000** | 3.8 | 19.0 | 8.0 | 12.0 | 3.9 | 14.0 | **5.4** |
| **Estimated # of infected immigrants** | 41 | 9 | 3 | 16 | 1 | 4 | **74** |

MEX: Mexico; ELS: El Salvador; GUT: Guatemala; HON: Honduras; NIC: Nicaragua;PAN: Panama. ⁺Also includes immigrants from 2002. *Seroprevalence for *T. cruzi* in blood donors in 1997-1999.

## Referencias


1. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud OPS/.HDM/CD/425-06.
2. World Health Organization. Control of Chagas' disease. WHO Tech Rep Ser 811, 1991.
3. World Health Organization. Control of Chagas' disease. WHO Tech Rep Ser 905, 2002.
4. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, Yund AJ, Stumpf RJ, Kirchhoff R, Dodd YR, Seroepidemiology of Trypanosoma cruzi, etiologic agent of Chagas disease in US blood donors. J Infect Dis 176:1047-1052, 1997.
5. Schmunis GA. Trypanosoma cruzi, the etiologic agent of Chagas disease: status in the blood supply in endemic and non endemic countries. Transfusion 31:547-557, 1991.
6. Schmunis GA, Zicker F, Pinheiro F, Brandling-Bennett D. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. Emerging Dis. 4:5-11, 1998.
7. Schmunis GA, Zicker F, Cruz FR, Cuchi P. Infectious diseases transmitted by blood in Latin America. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries, 1994-1997 Amer J Trop Med Hyg. 65: 924-930, 2001.
8. Schmunis GA, Cruz R. Safety of the blood supply in Latin America. Clin Microbiol Rev 18:12-29, 2005.
9. Instructions for use of Chagas Stat-Pak. Chembio diagnostic Systems. CG101-20 test Kit, 2000.
10. Skolnick, A. Does influx from endemic areas mean more transfusion associated Chagas disease? JAMA; 262:1433, 1989.
11. Milei, J., Mantner, B., Storino, R., Sánchez, J.A., Ferrans, V.J. Does Chagas disease exist as an undiagnosed form of cardiomyopathy in the United States. Am Heart J; 123: 1732-1735, 1992.
12. U.S. Census Bureau, Statistical abstract of the United States, 2006.
13. U.S. Department of Homeland Security. Office of Immigration Statistics, Earbook of Immigration Statistics, 2003.
14. Schmunis, GA. A tripanossomiase Americana e seu impacto na saude publica das Americas. In Trypanosma cruzi e doenca de Chagas. Edits, Brener Z, Andrade Z, Barral-Neto M. 2d Edition, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro. pp 1-15, 2000.
15. Geiseler PJ, Ito JI, Tegtmeier BR, Kerndt PR, Krance R. Fulminant Chagas' disease (CD) in bone marrow transplantation (BMT) [abstract 418]. In: Program and abastracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York). Washington, DC: American Society for Microbiology, p 169, 1987.
16. Grant IH, Gold JW, Wittner M, et al. Transfusion-associated acute Chagas' disease acquired in the United States. Ann Intern Med 111:849-851, 1989.
17. Nickerson P, Orr P, Schroeder JL, Sekla L, Johnston JB. Transfusion-associated Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic area. Ann Intern Med 111:851-831, 1989.
18. Cimo PL, Luper WE, Scouros MA. Transfusion-associated Chagas' disease in Texas: report of a case. Texas Med J 89:48-50, 1993.
19. Lane DJ, Sher G, Ward B, Ndao M, Leiby D, Hewlett B. Investigation of the second case of transfusion transmitted Chagas disease in Canada. 2nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, California; December 1-5, 2000.
20. Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, Tames-Olmedo MT. Prospective evaluation of a patient with Trypanososma cruzi infection transmitted by transfusion. N Engl J Med 341:1237-1239, 1999,
21. Chagas disease after organ transplantation. MMWR 51:210, 2002.
22. Villalba R, Fornes G, Alvarez MA, Roman I, Rubio V, Fernandez M, Garcia JM, Vinal M, Torres A. . Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: Case report. Clin Infect Dis 14:594-595, 1992.
23. Kerndt PR, Waskin HA, Kirchhooff LV, Steurer F, Waterman SH, Nelson JM, Gellert GA, Shullman IA. Prevalence of antibody to Trypanosoma cruzi among blood donors in Los Angeles, California. Transfusion. 31:814-818, 1991.
24. Appleman MD, Shulman IA, Saxema S, Kirhoff LV. Use of a questionaire to identify potential blood donors at risk for infection with Trypanososma cruzi. Transfusion 33:61-64, 1993.
25. Shulman IA. Preventing transfusion-transmitted Chagas' disease: the Los Angeles county/university of Southern California experience. Program and abstracts of the National Institutes of Health. Development Conference on infectious diseases testing for blood transfusion: National Institutes of Health, pp 95-99, 1995.
26. Brashear RJ, Winkler MA, Schur JD, Lee H, Burczrck JD, Hall HJ, Pan AA. Detection of antibodies to Trypanosoma cruzi among blood donors in the Southwestern United States. I. Evaluation of the sensitiviuty and specificity of an enzyme immunoassay for detecting antibodies to T. cruzi. Transfusion 35:186-188, 1995.
27. Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. Trypanososma cruzi in a low-to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. Transfusion 39: 310-317, 1999.
28. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. Trypanosoma cruzi in los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. Transfusion 42:549-555, 2002.
29. Cabrea M, Bucio M, Rojo J, Bonifaz R, Guevara Y, Salazar Schettino PM. Detection of antibodies against Trypanosoma cruzi in blood donors in the General Hospital of Mexico city. Rev Pato Tropical 33:71-80, 2004.
30. Canadian Statistics, 2005.www.statcan.ca
31. Eurostat.Europa. Inmigratión by sex and citizenship,.Last update Jan 26, 2006.
32. Schmunis GA. Revisión del impacto transfusiónal de la Enfermedad de Chagas y del Paludismo en países receptores de emigración. XV Congress of the Spanish Society of Blood Transfusion. 17-19 June, 2004. Valencia, Spain. Abstracts.
33. Parada C. Vila E, Villaba J, Alvarez M, Puig N, Ample I, Chavez A, Sarrion A, Montoso JA, Roig R. Determinacion de Trypanososma cruzi: estudio preliminar de prevalencia en donantes de sangre. Centro de Transfusión, Comunidad Valenciana, 2005. Resumen del Congreso SETS, San Sebastian, Junio de 2005, pág 339, Nº de poster 138.
34. Pirn M, Maymo RM, Hernandez JM, Verges M, Muñoz J, Portus M, Casamitjana N, Puig L, Gazcon J, Sauleda S. Resultados preliminares del estudio en banco de sangre, Cataluña. Enfermedades Emergentes 9 (Supl 1):36-40, 2007.
35. Soriano A, Verges M, Muñoz J,Castells M, Portus M, Gascon J. Prevalencia de la infeccion por el Trypanososma cruzi en la poblacion infentil y en mujeres de edad fertil inmigrantes procedentes de America Central y del Sur (Resultados preliminares). Enfermedades Emergentes 9 (Supl 1): 28-35, 2007.
36. Guarro A, El-Kassab H, Jorba JM, Lobato A, Castro M, Martin C, Angrill R, Corcoy F, Riera C. Un caso de transmision congenita de la enfermedad de Chagas en Cataluña. Enfermedades Emergentes 9 (Supl 1): 28-35, 2007

# Uso óptimo de los componentes sanguíneos

**Dra. M Corral** / Hospital Clínico Universitario de Salamanca. España.

## I. Introducción

La seguridad de la transfusión depende de una serie de procesos interrelacionados que incluyen tanto "la seguridad de la sangre", que descansa en las estrategias de colecta, procesamiento, producción de componentes, almacenamiento… etc, como de una serie de etapas posteriores, que se producen en el hospital y que son críticas para lograr la seguridad del tratamiento transfusional en el enfermo.

En las 3 últimas décadas la atención y recursos para lograr la seguridad transfusional se han centrado de manera casi exclusiva en dos puntos críticos (como tales reconocidos por la OMS en 1989): 1) lograr donantes seguros (generalización de la donación no remunerada, selección rigurosa, creación de sistemas que facilitan mecanismos eficaces de autoexclusión) y conseguir componentes sanguíneos "muy seguros" mediante la aplicación de tests de escrutinio de enfermedades infecciosas de alta sensibilidad y especificidad, los diferentes métodos de inactivación viral/bacteriana de los componentes lábiles, la aún controvertida universalización de la reducción de leucocitos, así como las buenas prácticas en la metodología del fraccionamiento.

En el momento actual nuevos criterios de exclusión, por ejemplo el relacionado con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jacob, están potenciando la seguridad de forma irrelevante, y sin embargo, comprometen la disponibilidad adecuada de donaciones.

2) La introducción de nuevas y sofisticadas técnicas de control de enfermedades infecciosas y o de tratamiento de los componentes sanguíneos, están aumentando de forma logarítmica el gasto en transfusión y sin embargo sus efectos en la seguridad de un tratamiento ya muy seguro son menores. Pese a que todos los datos de los sistemas de Hemovigilancia en el mundo desarrollado, y desde luego en España, demuestran que el riesgo infeccioso viral transmisible por transfusión es superado por los riesgos no infecciosos, que apenas se han modificado en los últimos 30 años, sigue enfocándose la seguridad transfusional hacia el control del riesgo infeccioso. Esta orientación , como ya he comentado, además de los costes asociados a las nuevas tecnologías, implica la eliminación de miles de donantes con remotas posibilidades de ser "donantes de riesgo", lo que puede llegar a comprometer la disponibilidad adecuada de componentes sanguíneos, y convertir esta escasez en el principal problema de seguridad. El tercer punto crítico para la seguridad transfusional lo identificaba la OMS en la necesidad de reducir las transfusiones a las estrictamente necesarias, una dimensión vinculada estrechamente a la "**decisión médica de transfundir**", y sobre la que, junto a las otras dos etapas del proceso transfusional que tienen lugar en el hospital (la **colecta de muestras** de los enfermos y **la seguridad en la administración de componentes sanguíneos** al enfermo adecuado), pivota el uso óptimo de los componentes sanguíneos.

## II. ¿Cómo trabajar para lograr el uso óptimo de los componentes sanguíneos?

El concepto de "uso óptimo" de los componentes sanguíneos abarca de hecho cada etapa del proceso transfusional que se produce en el hospital, pero reducir las transfusiones a las estrictamente necesarias implica trabajar para lograr que la indicación de transfusión se sustente en un balance correcto entre los beneficios esperados, los riesgos posibles, y la "evidencia" de su eficacia, de modo que sólo se use el tratamiento con componentes sanguíneos en aquellos enfermos y situaciones clínicas en que sea estrictamente necesario.

La preocupación por el uso óptimo proviene de que en los análisis recientes de práctica transfusional realizados en hospitales de Europa y EEUU, y en nuestros propios hospitales, se ha detectado una extraordinaria variabilidad en el uso de la transfusión. Es claro que con frecuencia la indicación de la transfusión no responde a la "evidencia científica" disponible, ni su uso en numerosas situaciones clínicas mejora el pronóstico del enfermo. Esta disparidad en el criterio de uso de los componentes sanguíneos, en idénticas situaciones clínicas, incluso dentro del mismo hospital, ha sido bien documentado, siendo las preferencias de los médicos individuales, o los protocolos institucionales los que motivan el uso variable. Los índices de uso inapropiado de los componentes sanguíneos, cualquiera que hayan sido los criterios utilizados para definir el "uso apropiado" son con frecuencia elevados.

Y no podemos obviar que, pese a la calidad de los componentes sanguíneos y a la extraordinaria seguridad de la transfusión en relación con la transmisión de virus, persisten "riesgos", y por pequeños que éstos sean, jamás un enfermo debería estar expuesto a ellos por el uso no justificado de la misma.

En conferencias y en distintos foros promovidos por el Consejo de Europa y la OMS se han generado recomendaciones para mejorar el uso de la sangre y sus componentes, pero aún en el año 2007 el uso óptimo de los componentes sanguíneos sigue siendo un reto para la Medicina, y debería potenciarse la investigación clínica dirigida a definir mejor las indicaciones de los componentes sanguíneos, y por tanto a facilitar su uso apropiado y seguro.

El Consejo de Europa, basándose en las medidas propuestas en la Conferencia de

la UE sobre "Seguridad de la sangre en la CE. Una iniciativa para el uso óptimo" (1999) y la Iniciativa de la OMS sobre el uso racional del tratamiento transfusional publicó la **Recomendación R(2002)11 del Comité de Ministros sobre "la función de los hospitales y de los médicos clínicos en el uso óptimo de la transfusión (aprobado el 10 de octubre de 2002)"**.

El "Official Journal of the European Union" con fecha 14 de febrero de 2006, publicó "**La decisión de la Comisión**" de 10 de febrero de 2006, en el que se adopta el plan de trabajo para 2006 para implementar el programa de acción de la Comunidad en el campo de la salud pública (2003- 2008). En el punto 2.2.4. en el que se establecen las áreas prioritarias sobre "Seguridad de la sangre, tejidos y células, órganos", reconoce que "los esfuerzos previos para potenciar el uso óptimo de la sangre han tenido un éxito limitado. De cara a garantizar el mejor uso terapéutico de las materias de origen humano, debe apoyarse el desarrollo de herramientas que promuevan la mejor práctica basada en la evidencia". Anima a que se desarrollen acciones dirigidas a compartir la mejor práctica y la información y educación en el uso de los componentes sanguíneos.

## III. Recomendación R (2002)11 del Comité de Ministros sobre "la función de los hospitales y de los médicos clínicos en el uso óptimo de la transfusión (aprobado el 10 de octubre de 2002)".

Este documento asume el papel fundamental que los hospitales y los médicos clínicos tienen en el uso óptimo de la sangre y componentes sanguíneos. Para evitar su uso innecesario e inapropiado y lograr políticas uniformes en materia de transfusión en Europa, recomienda a los gobiernos de los Estados miembros que:

- garanticen el desarrollo de una política nacional para la medicina clínica transfusional.
- promuevan un programa nacional de educación y formación en el uso clínico de la sangre y productos sanguíneos.
- garanticen que se elaboren por expertos guías de uso clínico de la sangre y productos sanguíneos. Las guías deberían basarse en la evidencia disponible, o las indicaciones aprobadas por conferencias de consenso.
- promuevan estructuras organizativas que favorezcan la difusión y uso de las guías de uso clínico de los CS.
- promuevan los comités de transfusión multidisciplinares en los diferentes niveles.
- estimulen la realización de estudios sobre el uso clínico de los CS, recogiendo y comparando indicadores de uso en los diferentes niveles.
- estimulen el uso de alternativas a la transfusión de sangre alogénica y el desarrollo de estrategias de conservación de sangre.
- favorezcan el desarrollo e implantación de medidas que eliminen o minimicen las pérdidas de sangre y CS por motivos técnicos.

La necesidad de formación de las enfermeras/os para lograr el uso óptimo se recoge en la Recomendación del Comité de ministros de 15 de diciembre de 2004: "La seguridad de las transfusiones (que tienen que ser prescritas por médicos) depende en gran medida de las enfermeras/os implicados en el proceso de la transfusión; su formación es clave para la seguridad, eficacia y calidad de la misma".

## IV. El Comité de Transfusión Hospitalario (CTH)

La estructura organizativa en el hospital que debe favorecer el desarrollo e implantación de las medidas encaminadas a promover el uso óptimo y la seguridad transfusional es el Comité Hospitalario de Transfusión. Debe ser un comité integrado por profesionales implicados tanto en la prescripción como en la administración de la transfusión. Trabajando dentro del marco de una política nacional transfusional, debe desarrollar la política transfusional local.

Sus funciones están bien definidas, en el **REAL DECRETO 1088/2005**, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión:

- Generar guías para todas las etapas del proceso transfusional que se producen en el hospital y que deben incluir las de uso de componentes sanguíneos, pero también guías de administración de los componentes sanguíneos, que incluyan la política de identificación de prescripciones, muestras y receptores.
- Monitorizar y evaluar el uso clínico de los componentes sanguíneos de forma sistemática y periódica.
- La hemovigilancia en todas las etapas del proceso transfusional.
- Garantizar una educación continuada en todos los aspectos relacionados con el uso clínico de los componentes sanguíneos, también en situaciones clínicas específicas: talasemias, hemofilia, trasplante, cirugía cardíaca, etc.
- Trabajar para que se requiera el consentimiento informado del enfermo, y para que la transfusión, así como lo que motivó su indicación, queden registrados en la historia clínica.
- Establecer lo mecanismos que garanticen que las guías consensuadas se aplican.
- Promover alternativas a la transfusión alogénica en el hospital, así como medidas que reduzcan las necesidades transfusionales.
- Establecer protocolos para situaciones de emergencia.

## V. Sistemas de gestión de la calidad

El trabajar con procedimientos operativos estándar en todos los eslabones de la cadena transfusional, tal y como se contempla en cualquier sistema de gestión de la calidad, es esencial para lograr el uso óptimo.

## VI. Experiencia del HUS en la promoción del uso óptimo de CS

La revisión del uso de los componentes sanguíneos es una parte esencial del plan de calidad y de las estrategias para lograr el uso óptimo. Teóricamente mejora el cuidado del enfermo, reduciendo el riesgo asociado a exposiciones a componentes sanguíneos innecesarios, evita errores de transfusiones erróneas y de otros efectos adversos. Es además un ejercicio

de responsabilidad con los recursos aportados por los ciudadanos, y con el control del cada vez más preocupante incremento de los costes sanitarios.

Porque así lo entendimos hace ya más de una década, promovimos un programa de revisión concurrente de uso de componentes sanguíneos, periódica (anual), basada en criterios clínicos consensuados para la revisión, y análisis de los datos que realizan dos médicos (un médico de staff del Servicio de Transfusión y el residente del Servicio de Transfusión). El plan se completa con la intervención educativa anual que incluye siempre la difusión de los resultados del análisis y de las medidas de mejora que ha generado el mismo.

Presentaré algunos de los datos de las revisiones secuenciales de la práctica transfusional que desde el año 1995 hemos realizado en el Hospital Universitario de Salamanca.

Hasta el año 2001 la educación continuada se realizaba en las sesiones de las diferentes unidades clínicas; desde el año 2002 las sesiones se realizan en las Unidades a petición de las mismas, y el CTH organiza una jornada transfusional anual, en la que se presentan los resultados del análisis de la práctica transfusional, los datos de Hemovigilancia, los datos del programa de uso óptimo y ahorro de sangre, las modificaciones, (si las hubiera) de las guías, cualquier protocolo nuevo relativo a la política transfusional, y se exponen temas de Medicina Transfusional seleccionados en base al interés general del hospital.

Nuestra experiencia de más de 10 años ha documentado:

- que en nuestro hospital existía uso inapropiado: 32 % en el uso de CH y plasma en nuestra primera revisión en el año 1995.
- que la intervención educativa continuada, junto con el resto de la política transfusional, ha controlado eficazmente el uso inapropiado (inferior al 5% en CH, yl 6% en plasma), ha ayudado a la suficiencia, y aumentado la seguridad del tratamiento transfusional.
- que la seguridad del enfermo transfundido se ha visto comprometida en mayor medida por el uso inapropiado que por la transmisión de enfermedades infecciosas.
- que el CTH ha sido una estructura clave para promover la formación de los profesionales y controlar la variabilidad en el uso de los componentes sanguíneos.

## VII. Conclusiones

No hay duda de la importancia del hospital en la seguridad transfusional, y del papel esencial que la prescripción correcta y la detección de todos los errores en los eslabones de la transfusión hospitalarios tiene para lograrla. El uso óptimo es el resultado tanto de la indicación médica adecuada como de la seguridad en las etapas posteriores, y sólo cuando constatamos que el tratamiento transfusional ha sido beneficioso para el enfermo estaremos seguros de haber logrado nuestro objetivo.

Alcanzar el uso óptimo de los componentes sanguíneos (una "utopía"como lo es siempre pretender lograr lo óptimo en cualquier dimensión de la vida), no será posible si no existe una colaboración excelente entre todos los implicados en la cadena transfusional: el Centro de Transfusión, los Servicios de Transfusión hospitalarios, los clínicos que prescriben, los/as enfermeras que administran y controlan al enfermo. Todos, además, deberíamos estar comprometidos con una estrategia global de "buena práctica clínica", que comprende muchos aspectos del manejo clínico de rutina, e implica prevenir la necesidad de transfundir e implantar medidas de conservación de la sangre.

Si finalmente la transfusión es necesaria, debemos trabajar para disponer de:

- protocolos que garanticen que los CS estarán disponibles puntualmente cuando el enfermo los necesite.
- sistemas que garanticen que la historia del enfermo registra siempre la razón por la que se indicó la transfusión, y el consentimiento del enfermo.
- protocolos que garanticen que el enfermo estará en observación durante la transfusión.
- protocolos de comunicación de cualquier incidente o efecto adverso durante o tras la transfusión.
- sistemas que evalúen la eficacia del tratamiento y su impacto en el pronóstico. ■

## ➜ Nuevos socios de la SETS

**Marcos Lastra Félix** - *Oviedo*

**José María Gandía Clari** - *Poliña del Jucar*

## Referencias


1. British Comitee for Standards in Hematology (BCSH): Guidelines for the administration of blood and blood components and the management of transfused patients. Transfus Med 1999; 9: 227- 238
2. British Comitee for Standards in Hematology (BCSH): Guidelines for the clinical use of Red Cell Transfusion. British Journal of Hematology 2001; 113:24- 31.
3. Callum JL, Kaplan HS, Merkley LL and als. "Reporting of near-miss events for transfusion medicine: improving transfusion safety". Transfusion 2001, 41: 1204- 11.
4. Carson JL., Hill S., Carless P. Et al. Transfusion triggers: a Systematic Review of the Literature. Transfusion Medicine Reviews 2002; 16: 187- 1995.
5. Clark P., Rennie I., Rawlinson S. Effect of a formal education programme on safety transfusion´s. British Medical Journal 2001; 323: 1118- 1120
6. Colloquium on Blood Safety and Self-Sufficiency: an agenda for the European Community. Discussion Document on optimal use. County Limerick, Ireland. 1996
7. Commission of the European Communities. Commission Decision of 10 February 2006. Adopting the work plan for 2006 for the implementation of the programme of Community action in the field of public health (2003- 2008), including the annual work programme for grants. (2006/89 CE). 14- 02- 2006. Official Journal of European Union
8. Council of Europe. Committee of Ministers. Recomendación R (2002) 11 del Comité de Ministros sobre "la función de los hospitales y de los médicos clínicos en el uso óptimo de la transfusión (aprobado el 10 de octubre de 2002)"
9. Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical Use of Blood. Recommendations.WHO:Blood Safety Unit. 1998
10. Development of Quality Systems to Improve the Clinical Use of Blood. Report on a WHO Regional Workshop. Groningen, Netherlands. 2001
11. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003. Diario Oficial de la Unión Europea: 8- 02- 2003
12. Dzik WH, Corwin H., Goodnough TL., et al. Patient safety and blood transfusion: new solutions. Transfusion Medicine Reviews 2003; 17: 169- 180
13. Dzik WH. Transfusion safety in the hospital. Transfusion 2003; 43: 1190- 1199
14. Dzik WH., Murphy MF., Andreu G., et al. An International study of the performance of patient sample collection. Vox Sang. 2003; 85: 40- 47
15. French CJ, Bellomo R, Finfer SR et al. Appropriateness of red blood cell transfusion in Australasian intensive care practice. Med J Aust 2002; 177: 548- 552
16. Garrioch M., Sandbach J., Pirie E. Et al. Reducing red cell transfusion by audit, education and a new guideline in a large teaching hospital. Transfusion Medicine 2004; 14: 25- 31
17. Hebert PC, Well G, Bljchman et al. A multicenter, ramdomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999; 340: 409- 1
18. Hill SR, Henry DA, Carson JL, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cells transfusion. The Cochrane Database of Systematic Reviews Vol. 1, 2003; 2: CD 00 2042
19. International forum on transfusion safety in the hospital. Vox Sang. 87: 48- 62
20. Mc Clelland B and Contreras M. Appropriateness and safety of blood transfusion. B Med J 2005; 330: 104- 105<
21. Mc Clelland DBL ed. Handbook of Transfusion Medicine; 2007
22. Mueller MM, Seifried E. Blood transfusion in Europe : basic principles for initial and continuous training in transfusion medicine : an approach to an European harmonisation. Transfus Clin Biol. 2006 ; 13 : 282- 289
23. Murphy MF, StearnBE, DzikWH: Current performance of patient sample collection in the UK. Transf Med 2004; 14: 113- 121
24. Novis DA, Miller KA, Howanitz PJ., et al. Audit of transfusion procedures in 660 hospitals. Arch Path Lab Med 2003; 127: 541- 548
25. REAL DECRETO 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicosy condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
26. Recomendación R (2002)11 del Comité de Ministros sobre ¨ la función de los hospitales y de los médicos clínicos en el uso óptimo de la transfusión (aprobado el 10 de octubre de 2002) ¨
27. Ridley J, Revell P., Ainsworth M, et al. Transfusion for anemia. In the district hospital setting. Transf Med 2003; 13: 73- 75
28. Timothy S.W, Garrioch M, Maciver C et al. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence guidelines. Transfusion; 2004; 44
29. Turgeon AF, Fergusson DA, Doucette S et al. Red blood cell transfusion practices amongst Canadian anesthesiologists: a survey. Can J Anesth. 2006; 53: 344- 352
30. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. Transf Med 1994; 4:251- 268
31. Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2005. Manchester, UK: Serious Hazards of Transfusion Office, Manchester Blood Centre.
32. Wallis J, Stainsby D and Mc Clelland B. Audit of red cell transfusion. Transf Med 2002; 12: 1-9
33. Wilson AM, Tinmouth A, Hebbert P. Does a perception of increased blood safety mean increased blood transfusion?. An assessment of the risk compensation theory in Canada. BMC Public Health 2004; Jun 7: 4- 20
34. World Health Organization: GLOBAL BLOOD SAFETY INITIATIVE: Consensus statement on accelerated strategies to reduce the risk of transmission of HIV by blood transfusion. 1989
35. World Health Organization. WHO Forum on Good Policy Process for Blood Safety and Availability. 9 November Geneva

# Modelos organizativos en la gestión de la Hemoterapia

**Dr. Ramon Pau Pla Illa** / Banc de Sang i Teixits. Barcelona. España.

## Introducción

El proceso de descentralización sanitaria en España, iniciado en 1979 con el traspaso de los servicios estatales de salud pública a las CCAA, continuó con el traspaso de los servicios sanitarios gestionados por el Insalud. Catalunya fue en 1981 la primera comunidad que recibió la Sanidad. En 1984 le siguió Andalucía, en 1987 obtuvieron esta competencia País Vasco y la Comunidad Valenciana, en 1990 lo hicieron Galicia y Navarra y en 1994 Canarias cerró el primer bloque de traspasos. El 1 de enero de 2002, las 10 CCAA restantes comenzaron el año con plenas competencias en materia sanitaria después de un proceso negociador no exento de problemas y polémicas. El modelo de un Sistema Nacional de Salud, completamente descentralizado ha supuesto un cambio significativo en el entorno estructural, funcional y operativo del sector sanitario en España.[1]

La publicación, del Real Decreto 1945/85 del 9 de Octubre, por el que se regulaba la hemodonación y los bancos de sangre significó la puesta en marcha del Plan nacional de Hemoterapia, iniciándose el despliegue formal la red estatal de Centros Comunitarios de Transfusión (CCT). Ambas leyes han determinado en gran manera el diseño y modelo organizativo de la Medicina Transfusional en nuestro país.[2]

## Centros de Transfusión en España

Después de 20 años, y con la reciente puesta en marcha de los tres bancos de sangre de la CCAA de Castilla la Mancha se ha completado el mapa estatal de centros. Hoy operan en España 21 CCT (Tabla 1). Su despliegue, llevado a cabo por las distintas Comunidades Autónomas no se ha producido en general siguiento criterios de planificación y de eficiencia si no mas bien ha respondido a razones políticas, y / o de equilibrio territorial. La mayoría de CCAA cuenta con un CCT si bien en otras existen 2, 3 o hasta 5 centros para atender una población de referencia que va desde los 300.000 habitantes (La Rioja) hasta los 7.150.000 (Catalunya).

La mayoría de los Centros Comunitarios de Transfusión, tienen como núcleo originario de su misión, la gestión parcial de la donación de sangre, entendida como recurso sanitario básico, dentro del sistema público de salud en el país y que incluye su captación, la extracción, el procesamiento, el almacenamiento y su distribución. Esta misión, sin embargo no comporta, salvo en Catalunya, la responsabilidad del ciclo completo de gestión del recurso, y que comprende también la transfusión.[2]

Sobre este núcleo básico, y aprovechando las oportunidades de creación de valor público que le ofrece la gestión de la sangre, los CCT han ido asumiendo gradualmente otras actividades que han generando el conjunto de interacciones e interrelaciones que configuran su arquitectura actual.

- En primer lugar, se han incorporado actividades asistenciales directamente ligadas al eje principal como es la planificación de la donación de plasma así como la gestión del plasma excedente en colaboración con la Industria fraccionadora.
- El despliegue de la estructura orientada a la captación del recurso básico – la sangre – mediante la donación voluntaria y altruista, así como el constante desarrollo de tecnologías necesarias para su procesamiento, ha favorecido a las organizaciones la captación y gestión de tejidos Más recientemente, el uso clínico en alza de la sangre de cordón umbilical [3,4,5] para el tratamiento de hemopatías malignas y diversos trastornos congénitos ha permitido el desarrollo de una línea de actuación de gran potencial en seis de los bancos de sangre estatales.
- El desarrollo en profundidad de la inmunohematología diagnóstica y también la ligada a la transfusión, con el objeto de garantizar la seguridad del proceso, ha propiciado en algunos centros, la puesta en marcha de unidades selectas con capacidad suficiente para desarrollar líneas de diagnóstico molecular.

De todo ello se han derivado grandes oportunidades de generación de conocimiento tanto en los campos de la seguridad transfusional y tecnología de la sangre, como en los de la terapia celular y tisular así como en los de la inmunología diagnóstica se han desarrollado áreas de I+D de diversa importancia.

Todo este *know how* también ha servido para aplicarlo al diseño de productos formativos. Algunos CCT desarrollan niveles de pre-grado para los Centros de Formación Profesional y Escuelas Universitarias de Enfermería. Otros imparten cursos dentro de los programas de formación continuada impulsados por las Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y por la Asociación Española de Hematologia y Hemoterapia. Sin embargo, solo dos Centros han desarrollado programas de postgrado de diplomatura y master en Medicina Transfusional que se imparten en el ámbito universitario.

Así pues, los Centros Comunitarios de Transfusión, son en muchos casos, realidades organizativas complejas y en algunos casos muy diversificadas.

En la actualidad, las grandes transformaciones sociales que estamos viviendo, tendrán consecuencia sobre la expresión de la demanda así como sobre el planteamiento de futuro de los centros. La extensión imparable del fenómeno de la inmigración, la evolución previsible de las enfermedades ligadas a la sangre, o el crecimiento acelerado en la demanda de productos y servicios para terapia celular y tisular ya son realidades de ello.

La acelerada evolución del conocimiento científico, y los cambios organizativos de distinta naturaleza que han comenzado a caracterizar los escenarios del sistema público de salud, van a condicionar de forma determinante los modelos de gestión de los bancos de sangre.

Todo ello hace aconsejable dedicar esfuerzos a reflexionar estratégicamente sobre las previsibles repercusiones de estos hechos, y explorar con la mayor profundidad posible, cuestiones clave como por ejemplo: ¿Cual va a ser el impacto de los nuevos escenarios sobre el aprovisionamiento de sangre y tejidos? ¿Hacia donde ha de evolucionar el perfil asistencial de los centros en función de las necesidades de los pacientes? ¿Hacia donde evolucionará la demanda de productos y servicios? ¿Cual va a ser la especialización y el desarrollo a escala adecuada de los laboratorios de diagnóstico? ¿Que líneas de I+D hay que priorizar? ¿Cuales van a ser las fuentes de financiación?

Parece evidente que nuevos retos se van a trasladar y van a afectar a los CCT, a sus procesos productivos (Más concentración de recursos o especialización funcional de centros), a sus capacidades internas (Administración y Finanzas, RRHH. Sistemas de Información, etc.), a su proyección hacia el exterior (Marketing, Comunicación, relación con los clientes, etc.), y a su estructura organizativa (Sistemas de gobierno, dirección y gestión).

## Influencia del entorno

La complejidad y dinamismo del entorno científico-técnico en el que se mueven y operan los bancos de sangre obliga a mantener una actitud de alerta permanente frente a los ritmos y contenidos de esta evolución. La tradición de las principales organizaciones, su cualificación y sus prácticas profesionales inducen a pensar que ésta es una actitud muy interiorizada y que en todo caso hay que mantener y si cabe fortalecer, porque, en cualquier caso, hay que prever que el futuro inmediato continuará siendo escenario de nuevas necesidades, de cambios en el perfil de los donantes, usuarios, clientes, pacientes, proveedores, etc.

Existen muchas variables en el entorno que van a influir de forma determinante en estrategias futuras. Habrá que asumir un aumento en las expectativas de las personas, asimilar cambios culturales en la sociedad, afrontar unos nuevos estándares de exigencia y calidad, y gestionar intensamente la aparición de nuevos horizontes científicos así como nuevas plataformas tecnológicas, que sin duda abrirán paso a nuevas oportunidades de creación de valor.

La atención a estos cambios, procesarlos y extraer las consecuencias adecuadas, constituirán las claves básicas del éxito futuro para las organizaciones.

## Gestión integral de la sangre

La puesta en marcha de nuevas áreas de actividad que ha caracterizado el desarrollo de los CCT, y la oportunidad, la prioridad y a menudo la gran actualidad que han adquirido nuevos campos como la terapia celular y tisular, la inmunohematologia, etc.; no ha de restar atención al núcleo básico de creación de valor de las organizaciones que continua estando centrado en la donación y transfusión de sangre. Este núcleo básico ha de seguir siendo la plataforma desde la que los bancos de sangre obtienen la mayor parte de las sinergias que les permiten operar con éxito en otros campos y consolidar sus proyectos de futuro. En este sentido creemos que una parte significativa de este futuro de los centros pasa por consolidarse como centros públicos de referencia en la gestión integral de la

**Tabla I.** Centros Comunitarios de Transfusión por CCAA.

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | Habitantes | CCT | Nº Habitantes por Centro |
|---|---|---|---|
| Andalucía | 7.975.672 | 5 | 1.595.134 |
| Aragón | 1.277.471 | 1 | 1.277.471 |
| Asturias (Principado de) | 1.076.896 | 1 | 1.076.896 |
| Balears (Illes) | 1.001.062 | 1 | 1.001.062 |
| Canarias | 1.995.833 | 1 | 1.995.833 |
| Cantabria | 568.091 | 1 | 568.091 |
| Castilla y León | 2.523.020 | 1 | 2.523.020 |
| Castilla - La Mancha | 1.932.261 | 3 | 644.087 |
| Catalunya | 7.134.697 | 1 | 7.134.697 |
| Comunidad Valenciana | 4.806.908 | 2 | 2.403.454 |
| Extremadura | 1.086.373 | 1 | 1.086.373 |
| Galicia | 2.767.524 | 1 | 2.767.524 |
| Madrid (Comunidad de) | 6.008.183 | 2 | 3.004.092 |
| Murcia (Región de) | 1.370.306 | 1 | 1.370.306 |
| Navarra (C.Foral) | 601.874 | 1 | 601.874 |
| País Vasco | 2.133.684 | 2 | 1.066.842 |
| Rioja (La) | 306.377 | 1 | 306.377 |
| **Total** | **44.708.964** | **21** | **2.128.998** |

sangre. Esto significa, simplificando, la gestión de la donación y también de la transfusión.

La obtención de los recursos necesarios para dar respuesta a las crecientes necesidades asistenciales de los hospitales, depende de la donación voluntaria de los ciudadanos. Consciente de esta necesidad, la propia sociedad ha generado a lo largo de los años, el conjunto de asociaciones que tienen por finalidad la promoción de donación altruista de sangre como expresión del compromiso personal con los demás y de solidaridad entre las personas[6]. Las asociaciones y hermandades, realizan una gran y encomiable labor, que ha sido y es indispensable para estimular la participación de la comunidad. Pero esta labor no siempre se ha desarrollado en armonía con los CCT. Es preciso adecuar los valores, misión, visión de futuro y objetivos de las organizaciones y aglutinar esfuerzos con el objeto de facilitar la consecución del fin último que no es otro que disponer de productos suficientes para dar respuesta adecuada a las necesidades de la población.

La práctica de la transfusión, en España está asignada a los servicios hospitalarios excepto en Catalunya donde el Banc de Sang i Teixits tiene también asignada esta competencia [2,6]. En nuestra experiencia, la gestión de la transfusión, mejora de manera sustancial la sintonía del Banco de Sangre con los hospitales, y proporciona sobre todo una gran sensación de proximidad al paciente. El proceso, gestionado de forma adecuada, resulta extraordinariamente útil para optimizar la demanda, para manejar adecuadamente los inventarios, para ofrecer a los servicios clínicos de los hospitales, productos y servicios específicos con el objeto de adecuarlos a las necesidades de los clientes y para, en definitiva, promover activamente y mejorar la gestión del recurso.

Por todo ello creemos necesaria una reflexión por parte de los CCT así como de las autoridades de salud de las Comunidades Autónomas en un contexto donde el perfil asistencial de la población y los avances médicos (Cirugía oncológica, cirugía ortopédica, etc.) están teniendo un efecto importante en la demanda de sangre, y donde impulsar los cambios adecuados en la organización de la medicina transfusional, asignando la gestión completa de la cadena de valor a los CCT, puede propiciar el uso más adecuado de la sangre.

## Investigación

La investigación en los bancos de sangre, ha tenido un papel discreto a lo largo de su historia y en conjunto el resultado es insuficiente, irregular y asimétrico. Hay que darle un impulso muy importante. Los CCT necesitan construirse una sólida reputación en el ámbito de la investigación, más allá de las colaboraciones puntuales en proyectos promocionados por las compañías que operan en el sector y que tienen más de acción promocional de la nueva tecnología que de proyecto de investigación.

Hay que conseguir que, cuando la comunidad científica, las organizaciones sanitarias, los profesionales, la ciudadanía, piensen en los bancos de sangre, los identifiquen no sólo como organización excelente en el campo de la promoción, donación y transfusión de sangre, sino también como centros de primer nivel en la investigación en todo lo relacionado con la sangre, los tejidos, la medicina regenerativa, la inmunohematologia. En definitiva, hay que conseguir que la investigación sea parte esencial de la actividad de los Centros, y que todas las personas que forman parte de la organización, participen activamente de esta línea estratégica.

## Alianzas estratégicas

El contexto en el que los CCT intervienen y consiguen sus resultados, es compartido por un conjunto de organizaciones que realizan actividades complementarias, concurrentes o tangenciales. Cada vez mas los escenarios actuales están llevando a las organizaciones de toda índole a este tipo de políticas. Es conveniente reflexionar a fondo sobre cuales son los actores, públicos y privados, con los que poder contar para realizar estas actividades.

En primer lugar están las asociaciones de donantes a las que nos hemos referido anteriormente. Estas entidades son parte esencial, en el funcionamiento de los CCT e imprescindible para la consecución de sus fines. La *formalización* y establecimiento de la alianza mediante los instrumentos adecuados, ayudará a sintonizar la cultura de ambas instituciones.

En otros casos, el aprovechamiento de oportunidades de partenariado se dará en otros puntos de la cadena, desde los proveedores, laboratorios, Universidad, empresas, etc. con el objeto de promover sinergias, trabajando juntos para mejorar procesos, y en definitiva añadir valor.

También puede resultar interesante, la promoción de alianzas entre CCT, con el objeto de aprovechar sinergias, compartir costes, compartir riesgos y sobre todo compartir conocimiento. Desde la necesidad y oportunidad de trabajar en un contexto cada vez más global, se pueden identificar numerosos proyectos transversalizables que deberían ser explorados por nuestras organizaciones con el objeto de constituir una red de colaboraciones estratégicas que obtenga resultados en los campos en que operamos.

## La calidad como ventaja competitiva

La mayoría de los centros han impulsado políticas de calidad, tanto desde la vertiente técnica como desde el punto de vista de servicio. En este campo se trata de continuar más que innovar. El principal reto es el de mantener en un registro alto el valor calidad en todas las personas que trabajan en la organización i aplicar a cada caso i a cada tipo de actividad los criterios y mecanismos adecuados, desde políticas de tolerancia cero hasta instrumentos de certificación y acreditación.

## Gestión de los recursos humanos

En el desarrollo de los CCT, tanto la consolidación del trabajo realizado estos

años, como los nuevos retos exigen dedicar una atención prioritaria a las personas. Mas allá del tópico, la expresión "las personas son el principal activo de las organizaciones", es plenamente cierta en las organizaciones de profesionales que operan en campos científicos y tecnológicos avanzados como es el caso de los bancos de sangre.

Es preciso profesionalizar las direcciones de personal de las organizaciones y definir las políticas específicas más adecuadas en los campos del reclutamiento, de la carrera profesional, de la formación, de la comunicación interna, de la compensación, etc. que ayuden no sólo a atraer a buenos profesionales, sino también a mantener un buen clima dentro de las organizaciones.

Uno de los principales retos en este campo lo constituye, el mantenimiento al máximo nivel posible del sentimiento de pertenencia y de identidad profesional colectiva. Por un lado, esto dependerá de la capacidad de los centros para generar y mantener una marca de excelencia y por otra implementar políticas estimuladoras del compromiso de las personas.

## Marketing y comunicación.

La elaboración de políticas de marketing y comunicación para los CCT, no es tarea fácil tanto por la complejidad de las organizaciones, como por la carga cultural de las mismas y de su entorno. Es necesario que los bancos de sangre no solo desarrollen aspectos técnicos y científicos, sino que también sepan *vender* su actividad.

En primer lugar hay que generar una marca que identifique de forma clara y moderna al CCT, para después, y alrededor de esta marca, comunicar de forma estructurada y planificada todas las actividades que realiza la organización.

En relación con la promoción y captación de sangre, creemos que es especialmente importante la unificación de actuaciones con el conjunto de asociaciones y hermandades. La aportación que se puede hacer desde los conocimientos del marketing va a resultar determinante para la consecución de los fines deseados. En primer lugar hay que definir el mensaje a comunicar y el argumentario de comunicación mediante la identificación de los valores y mecanismos que favorecen la donación de sangre desde una óptica más pedagógica que emocional. Después, hay que establecer una sistemática de comunicación e información permanente con los donantes, tanto los que se inician, como los habituales, así como los no donantes.

También es importante el desarrollo adecuado de todo aquello relacionado con los locales de extracción, su diseño y funcionalidad, y la implicación de las personas y equipo.

En relación con los clientes, a pesar de la situación general de monopolio de los CCT, es preciso mantener un alto grado de satisfacción percibida en el suministro de productos y prestación de servicios. Los centros han de identificar las necesidades i expectativas de los clientes mediante un proceso estructurado de captación permanente de información con el objeto de darles la adecuada satisfacción.

El departamento de marketing deberá también definir las directrices de comunicación dirigidas a los clientes. No hay que olvidar que los principales *vendedores* de los CCT son sus profesionales. Ello exige que todos estos aspectos necesiten ser interiorizados por ellos.

## Rendir cuentas

La comunicación a la que nos referíamos en el apartado anterior ha de reforzarse sistemáticamente mediante una política proactiva de rendición de cuentas. Los CCT, no han de esperar que se les pidan explicaciones, ya que estamos en un sector donde la confianza del entorno resulta fundamental. Se ha de alimentar la confianza explicando todo lo que se hace, como se hace y por qué se hace[10], explicando a los distintos actores los aspectos más relevantes del funcionamiento y resultados del centro. Se trata, de dar cuenta, no sólo de los aspectos económicos, sino sobre todo de definir los mecanismos de evaluación del valor público real creado por los centros en sus diferentes áreas de intervención y hacerlos asequibles y transparentes. ■

## Referencias


1. Bohigas, L.; La Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Gacet.Sanitaria 17,2003
2. Real Decreto 1945/ 85 del 9 de Octubre de 1985 por el que se regula la hemodonación y los bancos de sangre. BOE nº 255, de 24 de Octubre de 1985.
3. Martin Vega, C. 1936-2006: setenta años de transfusión en España. Boletin de la SETS, 2006;18(4):3-10.
4. Rocha V. et al.: Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med. 2004 Nov 25;351(22):2276-85..
5. Gluckman E.et al.:Cord blood transplantation for children with acute leukaemia: a Eurocord registry analysis. Blood Cells Mol Dis. 2004 Nov-Dec;33(3):271.
6. Gluckman E.: Comparison of unrelated cord blood and bone marrow transplants in adults with acute leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Oct;10(10):734.
7. Laughlin MJ et al.:Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med. 2004 Nov 25;351(22):2265-75.
8. DECRET 298/2006, de 18 de juliol, pel qual es regula la Xarxa d'Hemoteràpia i es crea el Sistema d'Hemovigilància a Catalunya.
9. Clemente, PA et al. : Modelo de excelencia de la EFQM aplicado al ámbito sanitario. Faura Casas, Barcelona. 2003
10. BST: Pla estrategic 2004-2007. (Documento interno)
11. Serra, E. : BST: Pla de Màrqueting. Documento interno

# Modelos organizativos en la gestión de la Hemoterapia

**Dra. C Martínez** / Centro de Sangre de Concepción. Ministerio de Salud de Chile.

## Introducción

La sangre es un recurso nacional. Es responsabilidad de los gobiernos asegurar que exista un suministro adecuado de sangre y productos sanguíneos seguros para cubrir las demandas de la población enferma, los que deben estar disponibles para todos los que lo requieran en el momento oportuno y en cantidad adecuada.

La transfusión de sangre y sus productos ha pasado a ser esencial en la terapéutica en los últimos cuarenta años. Siendo una disciplina con una base amplia de hematología, inmunología, genética, histocompatibilidad, criobiología, biología molecular, bioingeniería, estadística, relaciones públicas, logística etc., para poder organizar y combinar estas actividades tan diversas se necesita una planificación coordinada a largo plazo, una definición de las actividades prioritarias y un aprovechamiento óptimo de los recursos. Esto pasa a ser particularmente importante en los países en desarrollo, donde los medios financieros en salud son muy limitados.

Como parte esencial de un sistema de salud moderno, la organización de servicios de transfusión de sangre debería ser parte integral de la política nacional de sangre de un país y de la infraestructura de la atención en salud, ya que si las autoridades sanitarias no asumen este tarea se establecen bancos de sangre comerciales que puede dar lugar a la explotación de los donantes y de los pacientes, y a un mayor riesgo de transmisión de enfermedades por transfusión. Hay evidencias que indican que una mala organización y la falta de coordinación de los servicios de transfusión sanguínea, junto a una incorrecta selección de donantes e uso innecesario de sangre son factores que inciden en la seguridad transfusional.

Para promover la provisión de sangre segura y reducir los riesgos asociados con la transfusión la OMS ha desarrollado la siguiente estrategia:

- Establecer servicios de transfusión bien organizados, coordinados a nivel nacional, con sistemas de calidad en todas las áreas, que puedan proporcionar sangre segura, en el tiempo adecuado, a todas las personas que la requieran.
- Extracción de sangre plasma o plaquetas de donantes voluntarios no remunerados provenientes de poblaciones de bajo riesgo, y uso de procedimientos estrictos de selección.
- Estudios para detectar infecciones transmisibles por transfusión como VIH, virus de la hepatitis, sífilis y otros agentes infecciosos a todas las unidades donadas y buenas prácticas de laboratorio.
- Reducción de las transfusiones innecesarias a través de un uso clínico adecuado de los productos.

Para implementar esta estrategia de manera efectiva se requiere un abordaje sistemático que incluya:

- Compromiso sólido gubernamental.
- Fuentes de financiamiento adecuadas que permitan una sustentabilidad.
- Colaboración y Cooperación Internacional.
- Establecer un marco regulatorio y legislativo.
- La formulación de una Política Nacional de Sangre que defina las medidas organizacionales, financieras y legales que se van a tomar para asegurar el abastecimiento adecuado de sangre y componentes sanguíneos seguros.
- El desarrollo e implementación de un Programa Nacional de Sangre sustentable, ya sea a través de un presupuesto fiscal anual o de la recuperación de los costos.
- El nombramiento de una autoridad con responsabilidad sobre el Programa Nacional de Sangre.
- La formación de un servicio de transfusión sanguínea organizado y coordinado a nivel nacional con un liderazgo apropiado, con un sistema de gestion de la información nacional.
- El establecimiento de un sistema de monitoreo y evaluación.

## Organización y gestión de un Servicio Nacional de Sangre

Es necesario establecer una estructura de gestión a nivel nacional, que sea responsable de planificar presupuesto, establecer un sistema de manejo de la información, la operación de rutina así como coordinar la totalidad del programa en el país. Esta estructura es clave para la seguridad y adecuados abastecimiento. Un sistema mal gestionado e ineficiente no solo da un mal uso a sus escasos recursos de productos sanguíneos, sino que también es más caro para el presupuesto nacional que a un sistema bien organizado.

## La Política Nacional de Sangre

El objetivo de una Política Nacional de Sangre es definir las medidas organizacionales, financieras, y legales que se deben adoptar para asegurar la provisión y uso de sangre y productos sanguíneos seguros y de calidad para cubrir la demanda de todos los pacientes

La formulación de una política nacional de sangre, evitará que se establezcan y se mantengan sin coordinación ni control bancos de sangre de calidad y ética dudosa.

Dentro de sus acciones se incluye:
- Asegurar el compromiso y apoyo gubernamental para organizar un Programa Nacional de Sangre sustentable, eficiente y costo efectivo.
- Establecer una estrategia nacional para la donación y selección de donantes
- Establecer una estrategia nacional para los estudios microbiológicos de la sangre donada, los estudios inmunohematológicos de grupos sanguíneos y producción de componentes.
- Garantizar una distribución efectiva de los productos.
- Definición clara del uso clínico de los productos y de la interacción con los servicios clínicos
- Regulación de la fabricación, contrato de fraccionamiento y/o importación de los derivados del plasma
- Establecer un sistema nacional de hemovigilancia
- Definición de las bases financieras para el funcionamiento de un programa nacional de sangre sustentable y decisión del método de financiamiento.
- Tiene que tiene que definir la organización responsable del programa, y el marco que regule la seguridad de la sangre.
- Definir la forma en que deben realizarse las donaciones y las transfusiones según las autoridades sanitarias nacionales.

En general es preferible hacer una legislación sobre la Política Nacional de Sangre. La forma en que se expresan las políticas varía mucho según los países, algunos han optado por promulgar extensas legislaciones y puntualizar las funciones de cada parte mientras que en otros donde existe una sola entidad responsable, no ha sido necesario exponer detenidamente la política.
Debe incluir:
- Legislación vigente aplicable y normas y reglamentos pertinentes
- Delegación de actividades si las hubiera con especificación de cometidos y funciones.
- Función de un Comisión Nacional de Sangre
- Función de otros órganos como agrupaciones profesionales.

## Comisión Nacional de Sangre

Debe ser responsable de apoyar a las autoridades nacionales de salud para establecer un Programa de Sangre efectivamente organizado y gestionado a nivel nacional. Su constitución debe ser aprobada por autoridades nacionales relevantes, regulada y cautelada a través de un marco legal.
Debe ser un cuerpo activo con autoridad legal y responsabilidad para gestionar el Programa Nacional de Sangre en conformidad con planes y políticas nacionales de salud y dentro del marco legal vigente.
Es el Ministerio de Salud que constituye este comité que contará con expertos en Medicina Transfusional, representantes del gobierno, de organizaciones de donantes, clínicos usuarios, y ONGs.
Entre sus tareas están:
- Aconsejar a las autoridades nacionales de salud sobre políticas de salud nacionales y situaciones medicas y técnicas relevantes que se relacionen con la transfusión de de sangre
- Asesorar al Ministro de Salud para formular la Política Nacional de Sangre, el Programa de Sangre, ayudando a encontrar expertos nacionales para estos procesos.
- Monitorizar el progreso de abastecimiento seguro de sangre y de sus productos en el país considerando densidad poblacional, variaciones regionales, disponibilidad y complejidad de la atención médica
- Coordinar, gestionar y monitorizar la implementación del Plan Nacional de Sangre
- Asistir al programa para que se desarrolle un formato estandarizado de manejo de información nacional de los servicios de sangre.

## Programa Nacional de Sangre

Al establecer un programa nacional de sangre es posible lograr una autosuficiencia nacional de sangre que logre los mismos estándares nacionales de calidad en todas las áreas donde exista un servicio transfusional. Además permite optimizar recursos en la motivación y captación de donantes, extracción de sangre, análisis de laboratorio, garantía de calidad, preparación de componentes, adquisiciones y capacitación para el personal de la transfusión como para los profesionales usuarios,
Es coordinado y gestionado a través de un directorio, con presupuesto propio, y equipo humano con experiencia y competente con lugar físico e instalaciones adecuadas. Tiene toda la autoridad y responsabilidad para implementar el servicio nacional de transfusión sanguínea guiado por la Comisión nacional de sangre.
Entre sus funciones están: gestión y movilización de recursos, colaboración con los centros, desarrollo de guías técnicas y procedimientos operativos estándares, establecer mecanismos de de monitoreo y evaluación y asegurar una gestión de calidad, identificar los centros de referencia, promover la investigación y desarrollo, desarrollar un plan para gestión de desastres, establecer las políticas de fraccionamiento.

## Marco Legal

La base legal y las estrategias regulatorias protegen y velan por la salud de la población. En particular la salud de los donantes y los receptores de la sangre y sus componentes Una legislación adecuada sobre transfusión, con una apropiada regulación, son prioridades de salud pública debido al control de la transmisión de enfermedades a través de la sangre.
La ley tiene un rol muy específico que jugar en la transfusión debido a la naturaleza particular de la sangre. La legislación debe reconocer que la sangre es un producto biológico único y escaso donado voluntariamente de manera altruísta por los donantes. Así se le debe considerar como un recurso nacional y no como una materia prima comercial.
La ley debe incluir:
- La expresión del compromiso y responsabilidad del gobierno en la organización del sistema de transfusión y su programa, basados en una política nacional.
- Los principios éticos/legales que rigen el sistema de transfusión.

- Protección de la salud de los donantes de sangre en relación a su autonomía, integridad física y privacidad.
- Protección de la salud de los receptores de los productos sanguíneos en lo referido a la calidad, seguridad y accesibilidad.
- Establecimiento de roles, responsabilidades, derechos y funciones de todas las partes involucradas con la regulación de la transfusión .
- Determinar recursos humanos financieros y técnicos.
- Creación de los cuerpos administrativos necesarios para implementar la transfusión y definición de su estructura.
- Crear mecanismos que aseguren que todas las partes son inspeccionadas, licenciadas, y acreditadas en su apego a la legislación.
- Establecer los términos bajo los cuales las licencias y acreditaciones serán suspendidas, revocadas o canceladas.
- Establecer las sanciones legales y medidas administrativas que se aplicaran cuando se viole la legislación.
- Definir las áreas y actividades que serán sometidas a regulación.

Regulaciones los propósitos principales son:
- Establecer sistemas eficientes de control
- Asegurar la existencia de sangre segura disponible para todos los pacientes.
- Establecer un sistema de recolección de sangre, plaquetas y plasma de donantes voluntarios no remunerados, provenientes de grupos de bajo riesgo y que cumplen con los criterios establecidos para la selección de los donantes.
- Definir las normas, estándares y especificaciones necesarias para asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los productos sanguíneos y la exactitud y lo apropiado de la información.
- Establecer un sistema nacional de calidad y gestión que asegure la calidad y los estándares operacionales del sistema nacional de transfusión
- Establecer y mantener un sistema de hemovigilancia apropiado que asegure que los casos de reacciones adversas o errores severos sean revisados y se tomen las medidas correctivas y preventivas apropiadas.
- Desarrollar e implementar un sistema informático idóneo y adecuado que le permita al sistema nacional de transfusión sanguínea mantener una base de datos que sirva para medir los resultados de todas las políticas, estrategias y programas aplicados.
- Desarrollar y promover la implementación efectiva de las guías nacionales, a través de la educación y entrenamiento continuo.

## Servicio Nacional de Transfusión coordinado

Es un sistema mas efectivo que un sistema fragmentado para el reclutamiento, extracción, procesamiento, y distribución. Entre sus actividades:
- Centralización de la autoridad y responsabilidad para toda la organización.
- Desarrollo de un sistema para estimar los requerimientos nacionales de sangre y productos
- Centralización del reclutamiento de los donantes, análisis de laboratorio y procesamiento, compra de equipamiento e insumos que promueve la implementación de estándares en forma uniforme, minimiza la duplicación, y logra economía de escalas.
- Desarrollo de una infraestructura nacional para todas las funciones del servicio.
- Provisión de un numero adecuado de profesionales calificados, así como educación continua y adiestramiento para todo el personal
- Implementación de un sistema nacional de calidad a fin de asegurar estándares óptimos en la operación de los servicios, incluyendo el desarrollo de guías técnicas, procedimientos operativos estándares y sistemas de monitoreo, evaluación y auditoria en todos los aspectos de la transfusión.
- Implementación de un sistema nacional de información y de relaciones públicas y de un plan nacional de reclutamiento de donantes.
- Desarrollo de un sistema de costeo, presupuesto y control presupuestario lo que permitirá un uso costo eficiente de los recursos.

## La organización de un Centro de Sangre

Un Centro de Sangre es un edificio o instalación que está especialmente dedicado a la extracción de sangre, separación de productos, estudios de laboratorio, almacenamiento, distribución etc.

Los grandes hospitales docentes asistenciales e instituciones con alto grado de especialización deben contar con centros que dispongan de todas las instalaciones para asegurar un suministro adecuado y eficiente de sangre y productos, mientras que establecimientos hospitalarios mas pequeños pueden recibir los productos de otros centros regionales o grandes centros hospitalarios existentes en el área y disponer solo de instalaciones de laboratorio con un almacenamiento controlado de productos.

Son funciones básicas de un centro la organización de los servicios, el reclutamiento de donantes, la extracción procesamiento, almacenamiento y distribución de sangre y sus productos, estudios de laboratorio, el participar en el uso clínico de los productos, la docencia y capacitación, así como la investigación y el desarrollo. A considerar que esta organización incluirá el abastecimiento de equipos e insumos, la gestión del personal y su educación continua. También debe establecer una buena interfase con los que realizan la practica transfusional, adherir a la bioseguridad, seguridad laboral y prevención de riesgos.

La extracción de sangre sea en sitio fijo en el mismo centro o hecha en colectas móviles de sangre debe contar con procedimientos operativos estandarizados que serán monitorizados.

En los países en que la sangre no es considerada una droga, la instalación de mecanismos específicos para monitorizar y evaluar el programa de sangre es muy necesario, y se deben establecer mecanismos que acrediten a los centros basándose en estándares de fabricación, aseguramiento y control de calidad y guías técnicas existentes. Los acreditadores del programa de acreditación deben ser adiestrados en medicina transfusional y tener experiencia de trabajo en un banco de sangre.

## Estructuras posibles de organización de los Servicios de Transfusión

Pueden existir diferentes tipos de estructuras organizacionales para los servicios de transfusión dependiendo del tamaño de la población y de las condiciones geográficas y socioeconómica del país. Por otra parte los servicios pueden estar centralizados o descentralizados.

### Sistema centralizado:

La centralización de un Servicio permite que una única organización planifique, coordine y gestione todos los aspectos del suministro de sangre de un país. Aunque se considere que la centralización es el sistema mas costo eficiente optimizando recursos, puede requerir enormes inventarios y enfrentar problemas de transporte.

### Sistema descentralizado:

Aunque se considere que un sistema descentralizado es mas práctico, puede tener dificultades en relación a la uniformidad de los servicios, costo eficiencia, y gestión de la calidad. No es muy acertado intentar cambiar a un sistema totalmente centralizado en los países donde existe un sistema de bancos de sangre hospitalario. En estos casos es mejor introducir un sistema mixto desarrollando centros en los lugares donde no se logra cubrir la demanda con los bancos hospitalarios.

Dependiendo del lugar, población e instalaciones médicas existentes, cada estado puede planificar su propio sistema transfusional dentro del marco de los planes y políticas nacionales de sangre.

Considerando las necesidades de cada estado se pueden establecer un o más centros donde se pueden centralizar varias actividades atendiendo a razones de factibilidad y costo efectividad como los estudios de laboratorio, adiestramiento del personal, aseguramiento de la calidad, investigación y desarrollo y adquisición de insumos.

Un programa de sangre debe estar centralizado a fin de tener las mismas políticas y funciones de motivación, educación, y reclutamiento de donantes de sangre. Sin embargo otras actividades como el reclutamiento de donantes, extracción de la sangre, procesamiento de ella y distribución de los productos pueden estar descentralizadas en varios áreas de acuerdo a un plan y política nacional establecida.

Las muestras de sangre de varias áreas pueden trasladarse a un centro mayor para su análisis y la sangre podrá ser liberada de cuarentena al inventario general solo cuando se reciba el informe de los resultados. Las funciones especializadas como la histocompatibilidad y registro de transplante medular deben ser instaladas en los centros más grandes o en los grandes hospitales donde existen dispositivos de transplante.

De recolectar la sangre, separar y analizar sus productos, almacenarlos y distribuirlos pueden encargarse distintas organizaciones: programas nacionales de sangre, la Cruz Roja, bancos de sangre de los hospitales, organizaciones sin fines de lucro, distintas de la Cruz Roja, o empresas comerciales. Estos tipos de organizaciones pueden coexistir en un mismo país.

Hay varios países que han encomendado esta tarea a la Sociedad de la Cruz Roja o de la Media Luna Roja que se encargan eficazmente de satisfacer las necesidades nacionales como Australia.

En algunos países los servicios de transfusión dependen directamente de las autoridades de salud ejemplos típicos de programas de sangre bien organizados son el Reino Unido y Francia.

Algunos países, han establecido organizaciones estatales relativamente centralizadas por ej. Cuba.

Muchos países han optado por dejar que los hospitales resuelvan directamente el problema y suele obedecer a razones históricas. Suele ocurrir sobre todo en países en desarrollo que existe una política nacional pero no se aplica. Sin embargo en un número pequeño de países existen sistemas eficientes enteramente basados en bancos de sangre hospitalarios como Suecia.

## Una perspectiva latinoamericana

Los Servicios de Sangre en Latino América se encuentran organizados de acuerdo a diferentes modelos ya sea como bancos de sangre dependientes del Ministerio de Salud, bancos de sangre privados, bancos de sangre dependientes de la Cruz Roja y otros dependientes de la Seguridad Social; hay países como México que tienen sistemas de salud y de bancos de sangre para los trabajadores de compañías petroleras, pero sin dudas, el modelo prevalerte es del banco de sangre dependiente de un hospital.

En forma global, se puede obtener una visión indirecta de la eficiencia del sistema transfusional al observar la relación entre el número de donaciones anuales por banco de sangre. Durante el año 2000, el promedio de unidades extraídas en los bancos de sangre latinoamericanos fue de 1350, cifra que aumentó a 2800 unidades en el año 2003. Existe una gran variabilidad, mientras Paraguay logra extraer un promedio de 606 unidades anuales por banco de sangre en el año 2003, Brazil alcanza 7,989 unidades ; Cuba es el país que tiene, sin duda, el sistema mas eficiente, con un promedio de 13,389 unidades extraídas por centro o banco de sangre (Tabla 1). En general, se puede observar un aumento de la productividad de los bancos de sangre, siendo las diferencias mas significativas para este mismo período en Brasil y Chile.

Como consecuencias de los modelos descentralizados de administración y de la variedad de instituciones existentes se observa un número excesivo de lugares de extracción y sitios de procesamiento[1], esta existencia de un número excesivo de bancos de sangre hospitalarios puede generar consecuencias negativas para la disponibilidad y seguridad de la sangre. Como muchos de estos bancos trabajan en total aislamiento, los estándares son muy variables y nos es sorprendente que los bancos de sangre más pequeños tengan resultados menos precisos en los exámenes o test inmunohematológicos[2] y en los estudios microbiológicos de tamizaje para detectar marcadores infecciosos.

Por otra parte esta multiplicidad de bancos de sangre impide la implementación de programas de calidad a nivel nacional, ya que, establecer estos programas en servicios que extraen pocas unidades resulta caro y poco eficiente. La capacitación del personal, la mantención de los equipos, las auditorías y la evaluación externa demanda grandes esfuerzos e inversiones de recursos humanos y

financieros que son en general, bastantes escasos.[3]

En este sistema atomizado de bancos de sangre hospitalarios, son muy pocos los bancos capaces de recoger y analizar la información en relación a capital, costos y a ingresos; por ello muchos no son capaces de manejar su propio presupuesto ni mucho menos aumentar su productividad.

Contribuye a disminuir la eficiencia en la utilización de los recursos, los precios mas elevados de reactivos, insumos y equipamiento, así como los costos directos e indirectos que son mayores en los bancos que procesan una pequeña cantidad de unidades por año. Por ejemplo la economía de escala que se puede obtener usando tecnologías ELISA u otras no se puede lograr cuando se extraen y estudian pocas unidades de sangre. En un estudio realizado en Chile en el año 1996 por Bitran y Martínez, se demostró, que el costo actualizado de 4 centros procesando 200.000 donaciones anuales en 10 años, era de $48,000,000. Con la existencia de 40 centros el costo era de $104,000,000 y si se mantenían los 180 pequeños bancos de sangre existentes el costo total sería de $465,000,000.[4]

Como es muy difícil para los bancos pequeños, financiar e implementar sistemas de información adecuados que permitan una correcta gestión y manejo de la información, tanto en el nivel local como en una red de carácter nacional, se han desarrollado diversos sistemas de información a nivel local que en la mayoría de los casos son deficientes y no contribuyen a la seguridad en los procesos. Siendo un buen software o sistema computacional costoso, muchos bancos pequeños aceptan que proveedores les cubran esta necesidad contra compra de insumos y reactivos, lamentablemente algunos de los sistemas que ofrecen estas compañías comerciales no han sido adecuadamente validados

Teniendo en cuenta que los bancos pequeños pueden ser inseguros, ineficientes y mas costosos, varios gobiernos latinoamericanos han impulsado la centralización de la producción, por lo que se puede observar en el año 2003 una tendencia a la reducción en el número de los bancos de sangre de 4678 a 2509 (Tabla 2) en relación al año 2000. 5(pp47-65)

En Argentina el proyecto de centralización ha sido aprobado recientemente a través de un Plan Nacional y se espera que el numero de centros regionales creados en el 2002 aumente a 12 en el 2006 y llegue a 30 en el 2010, lográndose así la concentración de la producción total del país en estos centros.[6]

El Ministerio de Salud Chileno ha estado impulsando en los últimos 5 años la reorganización de los bancos de sangre con el propósito de centralizar todas las actividades de extracción de sangre, análisis de las donaciones y producción. Este programa contempla la creación de 4 Centros Regionales en Antofagasta, Valparaíso, Santiago y Concepción. Si bien es cierto, Chile ha logrado reducir el número de bancos de sangre a menos de la mitad entre los años 2000 al 2003, no ha logrado avanzar mas en sus esfuerzos para centralizar por la falta de una política y de un programa nacional en la materia. En la actualidad existen 63 bancos de sangre, de los cuales 51 son estatales pertenecientes al Ministerio de Salud, 3 pertenecen a las Fuerzas Armadas y 9 son del sector privado. Adicionalmente a los 51 bancos de sangre estatales existentes se han creado 2 Centros Regionales

En el año 2002, el Ministerio de Salud Boliviano establece su Política y Programa Nacional de Sangre, recibe el apoyo de $2 millones de dólares del Banco Interamericano del Desarrollo y gracias a una campaña publicitaria orientada a las personas entre los 18 y 35 años, la tasa de donación altruista que se encontraba bajo el 10% en el año 2000 sube alrededor del 30% en el año 2005. El Programa Nacional de Sangre de Bolivia ha permitido aumentar la eficiencia, centralizando la extracción y la producción y cerrando los antiguos bancos de sangre que no cumplían con los estándares establecidos. Cuando este programa se inició existían mas de 149 bancos entre estatales, privados y de la seguridad socia, al 2005 existe una disminución a 21.[7]

**Tabla 1.** Número de Donaciones de Sangre por banco en Latino América 2000-2003

| País | Año 2000 | Año 2003 |
|---|---|---|
| ARGENTINA | 1,029 | 1,350 |
| BOLIVIA | | 1,016 |
| BRAZIL | 864 | 7,989 |
| CHILE | 1,348 | 3,160 |
| COLOMBIA | 2,503 | 3,486 |
| COSTA RICA | 2,369 | 2,026 |
| CUBA | 13,674 | 13,389 |
| ECUADOR | 2,164 | 2,400 |
| EL SALVADOR | 1,290 | 2,379 |
| GUATEMAL | 822 | 1,430 |
| HONDURAS | 1,322 | 1,742 |
| MEXICO | 2,096 | 2,104 |
| NICARAGUA | 1,945 | 1,940 |
| PANAMA | 1,780 | 2,008 |
| PARAGUAY | 1,151 | 606 |
| PERU | 2,311 | 1,583 |
| DOMINICAN REP | 791 | 952 |
| URUGUAY | 1,619 | 2,431 |
| VENEZUELA | 1,236 | 1,269 |
| **TOTAL** | **1,350** | **2,803** |

**Tabla 2.** Número de Bancos de Sangre por país 2000-2003

| País | Año 2000 | Año 2003 |
|---|---|---|
| ARGENTINA | 781 | 578 |
| BOLIVIA | | 38 |
| BRAZIL | 2,116 | 367 |
| CHILE | 162 | 55 |
| COLOMBIA | 159 | 142 |
| COSTA RICA | 25 | 24 |
| CUBA | 42 | 44 |
| ECUADOR | 38 | 33 |
| EL SALVADOR | 59 | 32 |
| GUATEMAL | 31 | 48 |
| HONDURAS | 29 | 28 |
| MEXICO | 589 | 540 |
| NICARAGUA | 26 | 24 |
| PANAMA | 25 | 23 |
| PARAGUAY | 41 | 49 |
| PERU | 144 | 92 |
| DOMINICAN REP | 77 | 81 |
| URUGUAY | 72 | 41 |
| VENEZUELA | 262 | 270 |
| **TOTAL** | **4,678** | **2,509** |

La seguridad de la sangre no ha sido una prioridad dentro de los Planes de Salud de muchos países por lo que es necesario el compromiso de los gobiernos para llevar a cabo la reorganización de los bancos de sangre. Hay países donde se puede observar iniciativas locales de centralización para el desarrollo de la Medicina Transfusional liderado por profesionales motivados que han logrado grandes progresos, con visión, trabajo en equipo y apoyo de la cooperación internacional; demostrando así que es posible y que se podría alcanzar mayores logros si los gobiernos asumieran el compromiso de mejorar la gestión y proveer con sangre segura a todos sus enfermos.

## Marco Regulatorio

El desarrollo de legislaciones y regulaciones ha ocurrido gradualmente en Latinoamérica en un largo período de tiempo. Las primeras leyes, decretos, normas y regulaciones relacionadas con la transfusión aparecen por primera vez en Uruguay en 1950 (Ley N° 12.072 Noviembre 1953, Establecimiento del Servicio Nacional de Sangre), posteriormente en 1960 en Brazil (Decreto N° 53988 Junio 1965 Día Nacional del Donante) Argentina (Ley N° 17132 Enero 1967 Transfusión y estudios de laboratorio), Chile (Decreto N° 16720 Noviembre 1967 Banco Nacional de sangre), y en 1990 en Perú (Ley N° 26454 Mayo 1995 De la importancia nacional de la sangre como recurso humano) y Guatemala (Decreto 87-97 Septiembre Servicios de Medicina y Bancos de Sangre 1997). 8 Estas leyes, normas, y/o regulaciones aparecieron para regular la transmisión de sífilis y de la enfermedad de Chagas, siguiendo la hepatitis en los 70 y el VIH en los 80, posteriormente aparecen las instrucciones respecto a la donación voluntaria altruista y la gestión de calidad. De acuerdo a la OPS, 18 países latinoamericanos tienen leyes que regulan los servicios de sangre, sin embargo, los actuales marcos regulatorios de estos países son deficientes para poder establecer un sistema nacional con una buena organización, con funciones y financiamiento adecuado. Hay factores como el nivel de desarrollo de los países, la disponibilidad de recursos humanos formados y adiestrados ,la infraestructura y los recursos financieros que van a influir sobre el tipo de legislación y las funciones regulatorias.[8]

Entre los factores mas influyentes para actuar como barreras para impedir establecer un marco regulatorio están: falta de compromiso político y la ausencia o deficiente política nacional de sangre.

La primera Conferencia panamericana en Seguridad de la Sangre desarrolla en Washington en 2003 para planificar los años 2004-2010, uno de los indicadores de progreso del plan es que el 100% de los países revise su marco legal y regulatorio para asegurar que el contenido de sus leyes, regulaciones y normas responden a una terapia transfusional segura y actualizada.[9]

Los temas menos abordados en las leyes y regulaciones latinoamericanas son: la naturaleza del tema (la disponibilidad de sangre segura es una materia publica de interés nacional) y el campo de aplicación, la definición de la estructura de los Servicios de sangre, la organización, funciones y financiamiento del Programa nacional de Sangre , la naturaleza de la donación y la promoción de la donación altruista repetida; y la importación y exportación de plasma.

## Sumario

Latinoamérica ha dado pasos positivos mejorando la seguridad y disponibilidad de sangre y componentes. Sin embargo es necesario centralizar las actividades para lograr ser costo efectivo y asegurar el mejor uso de los recursos disponibles a fin de que los establecimientos hospitalarios puedan disponer de sangre y productos seguros para sus pacientes. Los gobiernos deben apoyar para establecer un adecuado marco legal y regulatorio; proveer el soporte financiero necesario, e identificar los expertos que puedan aportar liderazgo y capacidad de gestión para implementar los cambios necesarios.

Es crítico que los países diseñen sus propias estrategias de seguridad sanguínea, adaptada a su contexto epidemiológico, social y económico y no intentar alcanzar estándares desarrollados y adaptados para países desarrollados.

Pero por sobre todo, y siguiendo los pasos de países que cuentan con servicios de sangre mas desarrollados, deben modificar sus sistemas atomizados de bancos de sangre y transformarlos a sistemas mas centralizados donde se concentren las capacidades, los esfuerzos y los recursos. ■

## Referencias


1. Schmunis G and Cruz J. Safety of the blood supply. Clinical Microbiology Reviews. January 2005. p12-29.
2. Beltran M. and Ayala M. 2003 External evaluation of serology results in blood banks in Colombia. Pan American Journal Public Health 13(2/3):138-143,
3. Franco E. Quality control of immunologic testing of blood in the region of the Americas. Pan American Journal of Public Health 2003;13:176-182
4. Bitrán E, Martinez C. Proyecto de Regionalización de los bancos de sangre en Chile 1996. Ministerio de Salud.
5. Pan American Health Organization. Transfusion Medicine in the Caribbean and Latin American countries 200-2003. Washington, DC, 2004
6. Fontana D, García C. Políticas Regulatorias en la Argentina. Informe Ministerio de la Salud Argentina 2006.
7. González A. 2005. Bolivia National Blood System, Presented at French Society of Transfusion medicine meeting 2005 , Saint Malo, France.
8. Comparativo de legislaciones sobre sangre segura. Documentos Técnicos Políticas y Regulaciones TSH//EV- 2005/009 Pan American Health Organization
9. Progress Report on the Regional Initiative for Blood Safety and Plan of Action for 2006-2010, 46th Directing Council 57th session of the Regional Committee Pan American Health Organization.

# Hemovigilancia en los servicios de transfusión

**Dra. Nelly Carpio** / Banco de Sangre. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario La Fe. Valencia (España)

## 1. Introducción

De los últimos decretos desarrollados en el ámbito de la Hemovigilancia[1,2] probablemente el más recientemente publicado en el BOE[3], es el que nos va a proporcionar instrumentos para abordar la implantación de un programa de Hemovigilancia en los "Servicios de Transfusión Hospitalaria".

El Programa Nacional de Hemovigilancia comenzó su andadura en el año 2000 y en estos momentos, se encuentra ya en condiciones de cumplir con los requisitos de la Directiva Europea[2] en cuanto a la comunicación de efectos adversos graves. El que la comunicación de estos eventos desde las diferentes Comunidades Autónomas sea más fluida y completa, es sólo cuestión de tiempo y de hábito, por lo que desde este punto de vista parecemos ir por el camino correcto.

No cabe duda que el registro de estos efectos supone un gran avance a nivel nacional. Por primera vez vamos a conocer cuales son los efectos adversos graves en nuestro país, no solo en cuanto a la transmisión de enfermedades infecciosas, que desde hace tiempo están bien documentadas[4], si no en la cuantificación de otros efectos adversos graves, vinculados principalmente a los servicios de transfusión hospitalarios, y de los que desconocíamos su magnitud.

Tradicionalmente, en nuestros Bancos de Sangre, se han detectado y estudiado los efectos adversos de la transfusión, por lo que comunicarlos a los registros autonómicos del sistema de Hemovigilancia no parece presentar mayor problema. Pero si entendemos la Hemovigilancia como la oportunidad de analizar nuestra práctica transfusional, conocer los puntos débiles de nuestro centro, asegurar la trazabilidad en el total de componentes transfundidos y ser capaces de implementar medidas correctoras, ahí es donde el reciente decreto del BOE[3] puede ayudarnos a un planteamiento diferente y activo de los registros. La importancia de la trazabilidad en cuanto a garantizar las interrelaciones entre donantes, donaciones y receptores, implica la instauración de procedimientos de vigilancia organizados y el mantenimiento de sistemas de registros, que posibiliten la evaluación de la información y su mantenimiento en el tiempo. El Decreto Ley nos confiere credibilidad y autoridad ante los órganos directivos de los hospitales, pero simultáneamente nos obliga a diseñar todo el entramado que nos va a permitir cumplir estos objetivos.

## 2. Diseño de un programa de hemovigilancia en el hospital

Sabemos, por nuestra experiencia en el Banco, que además de las reacciones adversas con diferente nivel de gravedad, se producen incidentes que no originan morbilidad en los pacientes. El que esto sea así es probablemente consecuencia del azar, el mismo tipo de error podría haber causado morbilidad en el paciente si se dan otras circunstancias. También sabemos que muchos errores durante todo el proceso transfusional, se descubren antes de producirse por lo que no se puede hablar de efectos adversos. No obstante su estudio permite detectar áreas donde se están produciendo errores que en algún momento pudieran no ser detectados.

Por todo ello y además de las medidas legales mencionadas que nos pueden proporcionar apoyo en recursos materiales y humanos, hemos de aprovechar las oportunidades que se ofrecen en cada centro hospitalario. Los sistemas de calidad, como instrumentos para mejorar los procedimientos, son un arma ya conocida en la industria y en los hospitales. Aprovechando que nuestro centro está inmerso en un programa de calidad total según el modelo EFQM, hemos diseñado un proceso que nos permita el control de la información relacionada con los efectos adversos e incidentes durante todo el proceso transfusional.

### 2.1. Definición global del proceso de hemovigilancia

Cuando se diseñó el mapa de procesos del Banco de Sangre, los procedimientos de Hemovigilancia se consideraron accesorios y de apoyo al proceso principal que fue la transfusión de hemoderivados. Para conseguir los objetivos, hemos redefinido el proceso y lo hemos convertido en uno de los procesos clave de la unidad al mismo nivel que el de transfusión. De esta manera podemos controlar mejor todos los procedimientos relacionados con la Hemovigilancia.

#### 2.1.1. Misión

Detectar, tratar y prevenir todas las reacciones adversas y otros incidentes relacionados con la transfusión, de modo que nuestros pacientes obtengan un elevado grado de satisfacción y podamos asegurar la máxima calidad en la fase de la transfusión y del manejo de sus posibles efectos secundarios.

#### 2.1.2. Definición funcional del Proceso

Es el conjunto de actividades y tareas realizadas para detectar las reacciones adversas y los incidentes relacionados con la transfusión de componentes sanguíneos, realizar las determinaciones necesarias para elaborar un diagnóstico, administrar medidas profilácticas o terapéuticas según el tipo de reacción, comunicarlas al Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana y valorar los indicadores de actividad de tipo de inci-

dencias con el fin de elaborar planes de mejora que a su vez influyan en una menor tasa de reacciones adversas e incidentes transfusionales.

### 2.1.3. Objetivos

- Detectar todas las reacciones adversas e incidencias diversas que se producen durante el proceso global de la transfusión de hemoderivados.
- Desarrollar material informativo para médicos y enfermeras personalizado sobre las reacciones adversas y los procedimientos correctos para su prevención.
- Disminuir la incidencia de las reacciones e incidentes que sean susceptibles de prevención y tratar adecuadamente aquellas que no se pueden prevenir.

### 2.1.4. Límite inicial

El límite inicial es la detección de un efecto indeseable durante la práctica transfusional en todas sus facetas. De este modo, el proceso comienza cuando llega al banco de Sangre la comunicación de una reacción adversa, ya sea de manera telefónica o mediante el formulario diseñado por el hospital, o cuando desde diferentes áreas del Banco de Sangre se detectan errores o situaciones en que podría haberse producido un error.

### 2.1.5. Límite final

El proceso termina cuando el efecto adverso o incidente es resuelto y comunicado al CTCV y, si procede tras el análisis de la situación concreta y los indicadores establecidos, se diseña un plan de mejora destinado a prevenir dicha incidencia o minimizar sus posibles consecuencias.

### 2.1.6. Gestor

Hemos definido como gestor del proceso a una enfermera dedicada a tiempo completo. Su trabajo consiste fundamentalmente en recoger todas las incidencias, analizar las causas, derivar su resolución a la persona responsable del estudio final, investigar las áreas del hospital implicadas y proponer, conjuntamente con la Comisión de Hemoterapia del hospital y el área de calidad, la implantación de planes de mejora.

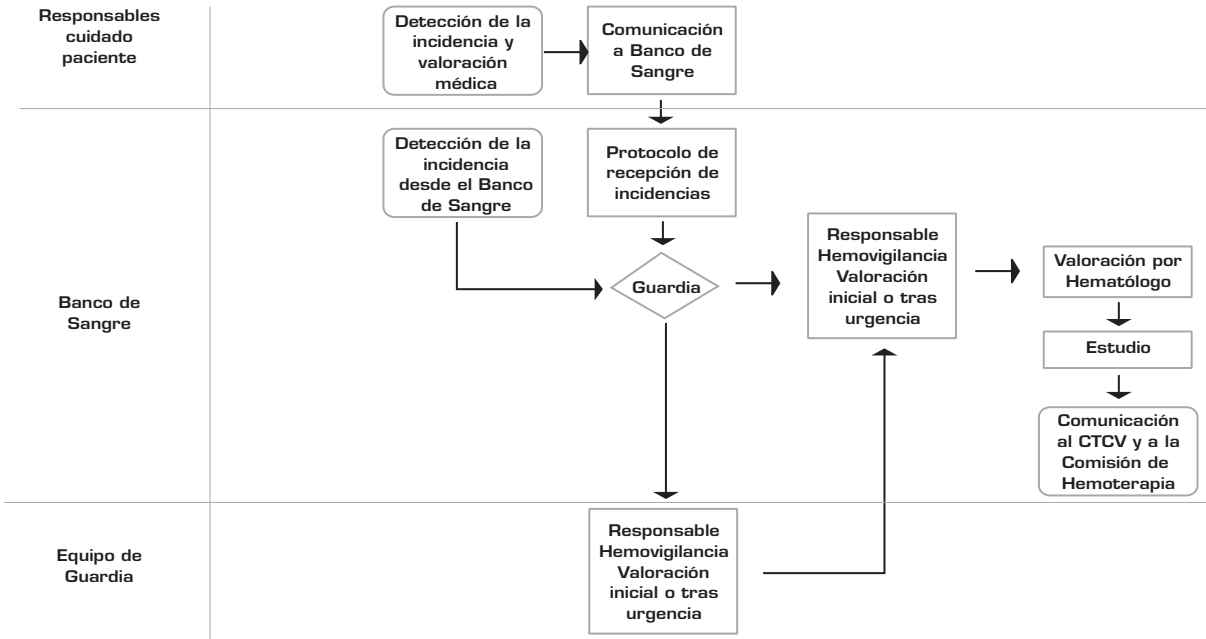
### 2.2. Identificación de los destinatarios

| Destinatarios (clientes) | Estructura de las expectativas sobre servicio/producto |
|---|---|
| Pacientes | • Que hayan sido adecuadamente informados de la transfusión, posibles efectos adversos y alternativas a la misma.<br>• Que conozcan a quien avisar en caso de sintomatología.<br>• Que se les explique el porqué de la reacción y como se puede prevenir.<br>• Que se utilice un lenguaje sencillo que el paciente pueda entender. |
| Médicos del Hospital | • Que conozcan el programa de Hemovigilancia.<br>• El tipo de reacciones adversas y su frecuencia.<br>• Que dispongan de información para valorar los síntomas asociados a transfusión.<br>• Acceso telefónico al Banco de Sangre para comentar las dudas.<br>• Dispongan de un formulario para describir los síntomas del paciente y el tratamiento administrado. |
| Enfermeras del Hospital | • Que conozcan los procedimientos de transfusión.<br>• Que se les comunique cuando un paciente se va a transfundir.<br>• Dispongan de información sobre que hacer en caso de detectar una reacción. |
| Enfermeras del Banco de Sangre | • Protocolo de cómo actuar al recibir una notificación.<br>• Conocer la mecánica que deben cumplimentar en la planta. |
| Auxiliares del Banco de Sangre | • Protocolo de recepción de notificaciones de reacción adversa. |
| Registro de Hemovigilancia en el CTCV | • Que reciban la comunicación adaptada a sus protocolos y de una manera ágil y correcta. |

### 2.3. Requerimientos de calidad del producto/Servicio

| Destinatario | Servicio/producto | Requerimientos de calidad |
|---|---|---|
| **Pacientes** | Comunicación, información y trato | • Información puntual del proceso, del motivo de la interrupción de la transfusión en caso de ser necesario y recibir toda la información en lenguaje claro e inteligible. |
| **Médicos del hospital Enfermería de sala** | Comunicación y coordinación entre profesionales | • Información escrita y actualizada de los protocolos de comunicación al Banco de Sangre. |
| **Personal de Banco** | Gestión de la documentación | • Que se actúe correctamente según protocolo y se comunique al médico de guardia según las pautas establecidas. |
| **Registro de Hemo_ vigilancia en el CTCV** | Comunicación de reacciones adversas | • Información puntual y ajustada a sus necesidades. |

## 2.4. Mapa del proceso




## 2.5. Diseño de las características de calidad y recursos del proceso

| **Actividad Nº 1: Detección de la incidencia y valoración médica** | | | **Responsable:** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Entradas | Tareas y requerimientos de calidad | Salidas | Destinatarios | Características | Indicadores |
| Detección de una reacción adversa en un paciente. Protocolo 1 | Valoración del paciente por su médico y decisión a seguir Protocolo 2 | Solicitud de estudio al Banco | Personal de Admisión del Banco | Que contenga la información correcta | |

| Recursos | Requisitos de calidad | Proveedores. Especificaciones |
|---|---|---|
| Hoja de notificación de reacciones adversas Anexo 1 al Protocolo 2 | Que contenga la información correcta para cada tipo de componente | Formulario que distribuye el hospital |

| **Actividad Nº 2: Comunicación a Banco de Sangre y estudio preliminar** | | | **Responsable:** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Entradas | Tareas y requerimientos de calidad | Salidas | Destinatarios | Características | Indicadores |
| Admisión del formulario Contacto telefónico Notificación de algún incidente por personal del Banco | Solicitud con la información correcta y acompañada de muestras y bolsa Protocolo 3 Estudio preliminar de la reacción Protocolo 4 Anexo 1 al Protocolo | Comunicación a Hemovigilancia | Enfermera de Hemovigilancia En caso urgente al hematólogo de guardia | Que cumpla con todos los requisitos | Formularios incompletos Indicador 1 |

| Recursos | Requisitos de calidad | Proveedores. Especificaciones |
|---|---|---|
| Reactivos y paneles de células para realizar grupo ABO/Rh, escrutinio de anticuerpos irregulares e identificación y pruebas cruzadas Tarjetas de aglutinación, centrífuga e incubador de tarjetas Centrífuga de tubos Volantes de microbiología y de laboratorio | Células, reactivos y tarjetas que funcionen adecuadamente Protocolo 5 Que la centrífuga funcione adecuadamente y los resultados sean correctos Protocolo 6 | Equipo de mantenimiento del hospital Casas comerciales |

| **Actividad Nº 3: Actuación de la Unidad de Hemovigilancia** | | | **Responsable:** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Entradas | Tareas y requerimientos de calidad | Salidas | Destinatarios | Características | Indicadores |
| Resultado del estudio preliminar<br>Médico de guardia<br>Notificación de otro personal del Banco<br>Libro de incidencias | Estudio de la reacción o incidente<br>Derivación al responsable para completar el estudio<br>Valorar el grado de urgencia<br>Protocolo 7<br>Protocolo 8<br>Protocolo 9 | Archivo e introducción en la base de datos<br>Estudio médico clínico<br>Estudio administrativo del procedimiento y solicitud de información | Hematólogo<br>Supervisores del área afectada<br>Responsable del Banco de Sangre | Información bien documentada<br>Estudios preliminares cumplimentados | Porcentaje de EAC sobre el total de reacciones adversas<br>Indicador 2<br>Porcentaje de aloinmunización en nuestro medio<br>Indicador 3 |

| Recursos | Requisitos de calidad | Proveedores. Especificaciones |
|---|---|---|
| Formularios de estudio y comunicación de reacciones adversas o incidentes relacionados con la transfusión<br>Anexo 1 al Protocolo 8<br>Anexo 2 al Protocolo 8<br>Anexo 3 al Protocolo 8<br>Anexo 4 al Protocolo 8 | Base de datos correcta<br>Sistema informático en perfecto funcionamiento y alternativas para cuando no funciona<br>Protocolo 10 | Los formularios los repondrá la responsable de Hemovigilancia |

| **Actividad Nº 4: Estudio de la reacción y comunicación al CTCV** | | | **Responsable:** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Entradas | Tareas y requerimientos de calidad | Salidas | Destinatarios | Características | Indicadores |
| Estudio de la reacción por el Hematólogo<br>Protocolo 11 | Valoración del paciente<br>Solicitud de determinaciones analíticas<br>Elaboración de un diagnóstico<br>Comunicación al CTCV y a la Comisión de Hemoterapia<br>Protocolo 12 | Comunicación al CTCV y a la Comisión de Hemoterapia | Hematólogo<br>Responsable de Hemovigilancia del hospital<br>Comisión de Hemoterapia<br>Registro del CTCV | Establecer un diagnóstico correcto basado en datos clínicos y analíticos y con una valoración de la gravedad e imputabilidad<br>Protocolo 11 | Porcentaje de reacciones a la transfusión<br>Indicador 4 |

| Recursos | Requisitos de calidad | Proveedores. Especificaciones |
|---|---|---|
| Cuestionarios de estudio y comunicación de reacciones adversas e incidentes relacionados con la transfusión<br>Anexo 1 al Protocolo 11<br>Anexo 2 al Protocolo 11<br>Anexo 3 al Protocolo 11<br>Anexo 4 al Protocolo 11<br>Anexo 5 al Protocolo 11<br>Anexo 6 al Protocolo 11<br>Anexo 7 al Protocolo 11<br>Anexo 8 al Protocolo 11<br>Anexo 9 al Protocolo 11<br>Anexo 10 al Protocolo 11<br>Anexo 11 al Protocolo 11 | Sistema Informático en perfecto funcionamiento<br><br>Página Web del CTCV en funcionamiento | Los formularios están en el Banco de Sangre y se repondrán por parte del responsable de Hemovigilancia |

## 2.6. Estructura de indicadores

| N | Indicador | Algoritmo | Estándar | Fuente de Información | Periodicidad | Responsable |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Porcentaje de CI[1] | CI[1]x 100/ CT[2] | 100% | Libro de incidencias | Semestral | |
| 2 | Porcentaje de EAC[3] | EACx100/RT[4] | Comparativo | Libro de incidencias<br>Información personal | Anual | |
| 3 | Porcentaje de aloinmunización | Ac[5] x 100/ HT[6] | Comparativo | Registros de aloinmunización | Anual | |
| 4 | RT/1.000 CST[7]<br>RT/1.000 CH[8]<br>RT/ 1.000 PF[9]<br>RT/ 1.000 PQ[10] | RTx1.000/ CST<br>RTx1.000/ CH<br>RTx1.000/ PF<br>RTx1.000/ PQ | Comparativo | Unidad de Hemovigilancia<br>Base de datos | Anual | |

*[1] Comunicaciones incorrectas; [2] Comunicaciones Totales. [3] EAC: Error de administración de componente. [4] RT: Reacciones Adversas en el periodo de tiempo. [5] Ac: Anticuerpos;[6] HT: hematíes transfundidos en el periodo de tiempo; [7] CST: Componentes sanguíneos transfundidos; [8]CH: Concentrado de hematíes; [9] PF: Plasma fresco; [10] PQ: Plaquetas*

## 3. Protocolos

| Nº de Protocolo | Anexo | Titulo del Protocolo |
|---|---|---|
| 1 | | Cuidados del paciente que está siendo transfundido |
| 2 | | Normas a seguir ante una reacción adversa |
| | 1 | Formulario de Comunicación de una reacción adversa al Banco de Sangre. |
| 3 | | Criterios de admisión de formularios de comunicación de una reacción adversa |
| 4 | | Manejo en el Banco de Sangre de una reacción transfusional |
| | 1 | Estudio inmune de una reacción después de la transfusión de hematíes |
| 5 | | Control de calidad de sueros reactivos, paneles de células y tarjetas de aglutinación. |
| 6 | | Manual de Equipamiento |
| 7 | | Manejo por el responsable de Hemovigilancia de las comunicaciones recibidas |
| 8 | | Estudio de incidentes relacionados con la transfusión |
| | 1 | Cuestionario: aloinmunización |
| | 2 | Cuestionario: Incidentes sin efecto |
| | 3 | Cuestionario: Errores en la administración de componentes |
| | 4 | Comunicación al personal o área responsable de un error, descuido o negligencia que afecta a la transfusión o a los hemoderivados. |
| 9 | | Introducción de datos en la base de datos de Hemovigilancia |
| 10 | | Como gestionar el proceso Hemovigilancia cuando falla el sistema informático. |
| 11 | | Descripción de los efectos adversos más frecuentes después de la transfusión |
| | 1 | Hoja de recogida de datos clínicos después de una reacción transfusional |
| | 3 | Cuestionario: reacciones hemolíticas Cuestionario: reacciones hemolíticas |
| | 3 | Cuestionario: reacciones febriles o hipotensivas |
| | 4 | Cuestionario: reacciones alérgicas anafilácticas |
| | 5 | Cuestionario: contaminación bacteriana |
| | 6 | Cuestionario: edema pulmonar agudo asociado a transfusión |
| | 7 | Cuestionario: púrpura postransfusional |
| | 8 | Cuestionario: infección postransfusional vírica |
| | 9 | Cuestionario: reacción de injerto contra huésped de causa transfusional |
| | 10 | Cuestionario: reacciones alérgicas anafilácticas |
| | 11 | Cuestionario: infusión de progenitores hematopoyéticos |
| 12 | | Criterios de comunicación de efectos adversos al CTCV y a la Comisión de Hemoterapia. |

## 4. Plan de implantación

La implantación del proceso Hemovigilancia hay que planificarla con cuidado para que todos los integrantes del sistema lo conozcan. En nuestro Banco estamos terminando de elaborar el proceso y hemos definido el plan de la siguiente manera.

- Comunicación a la Dirección del desarrollo del proceso y de la necesidad de difundir información a los usuarios del Banco de Sangre. Puede ser necesario la elaboración de notas informativas sobre cambios que pueden afectar al resto del Hospital.
- Plan de comunicación a grupos específicos de usuarios: Jefes de Servicio, supervisoras, etc.
- Plan de información para el personal del Banco de Sangre, médicos, enfermeras y auxiliares de clínica.
- Elaborar carpetas de protocolos y procedimientos para el personal interno y para el resto de los servicios.
- Instalar protocolos en servidor .
- Poner fechas.

## 5. Grupos de mejora

Es un grupo de entre 4 y 12 personas que se constituye para la resolución de problemas. Puede ser interdepartamental cuando los problemas afectan a varios departamentos. Una vez formado el grupo, se selecciona el problema a resolver, el grupo acumula datos del mismo, y a lo largo de varias sesiones lo resuelve, usando alguna de las técnicas habituales para ello. Prepara un plan de implantación y hace una presentación del tema cerrado a la línea de mando. La presentación la debe de hacer un miembro, lo cual es un elemento de motivación, ya que el líder hace normalmente más presentaciones. La línea de mando al nivel correspondiente, aprueba o no la solución propuesta. Los grupos son los encargados de implantar las soluciones aprobadas, y de verificar que el problema permanece solucionado.

### 5.1. Reglas del miembro de un Equipo de Mejora Servicio/Unidad

- Asistir a las reuniones.
- Integrarse totalmente en su grupo de trabajo.
- Conocer técnicas de gestión y dinámica de grupos.
- Participar en la resolución de problema.

### 5.2. Beneficios de los grupos

- Elevan la moral de los profesionales.
- Fomentan el compromiso hacia la organización.
- Crean un sentido de trabajo en equipo entre los profesionales que forman parte de los equipos.
- Contribuyen a mejorar la productividad de la organización.
- Solucionan problemas y ahorran dinero.
- Reducen los ciclos de tiempos en los procesos/servicios.
- Los profesionales pueden expresar sus opiniones e ideas acerca de como realizar su trabajo.

### 5.3. ¿Qué comporta ser miembro de un grupo de mejora?

- Integración en el grupo.

- Participación.
- Satisfacción / motivación.
- Formación.
- Mejorar la calidad de la gestión del grupo

### 5.4. Etapas de un grupo de mejora Servicio/Unidad

- Constitución del grupo.
- Formación.
- Selección del problema.
- Búsqueda de datos.
- Búsqueda / determinación de las causas.
- Decisión sobre posibles soluciones: determinar y presentar para aprobación.
- Implantar las soluciones.
- Seguimiento.

### 5.5. Normas para los equipos de mejora

- Se critican las ideas, nunca a las personas.
- La única pregunta estúpida es la que no se formula.
- Todos los que componen el grupo son corresponsables del éxito del mismo.
- Hay que permanecer abiertos a las ideas de los demás.

### 5.6. Problemas mas frecuentes.

- Elección de un tema demasiado amplio.
- Elección de un tema de otro departamento sin contar con ellos.
- No se ven problemas: nuestros problemas vienen causados por los demás. En realidad no son problemas nuestros.
- Lentitud en resolución.
- Poca participación.

## 6. Conclusión

El ámbito de un programa de Hemovigilancia en los Servicios de Transfusión Hospitalarios comprende actividades tales como:

- Detección de efectos adversos e incidentes transfusionales en el Hospital.

Estudio, diagnóstico y tratamiento de los mismos.

- Estudio de otros incidentes relacionados con la transfusión. Conocer la prevalencia de aloinmunización en nuestro medio, nos puede permitir adoptar medidas especificas para evitar esta aloinmunización en colectivos específicos (ejemplo: la transfusión de hematíes compatibles al sistema Rh y K en mujeres jóvenes). El estudio de los incidentes sin efecto permite corregir las causas que los originan y evitará que terminen en un error de administración.
- Comunicación de efectos adversos al registro autonómico de Hemovigilancia.
- Puesta en marcha de indicadores de calidad que permita seguir la evolución de planes de mejora.
- Comunicación de las reacciones e incidencias a la Comisión de Hemoterapia del Hospital. Los resultados deben permitir establecer planes y equipos de mejora en las áreas afectadas, medir su efectividad

Finalmente la pelota está en nuestro tejado, en los responsables de la transfusión en el hospital. Es nuestra responsabilidad la implantación de un sistema que nos permita, no solo cumplir los objetivos descritos, sino:

Vigilar toda la cadena transfusional para asegurar la trazabilidad.

Optimizar los recursos mediante el control de las indicaciones y la implantación de programas de ahorro de sangre.

Finalmente evitar la caducidad de los componentes mediante una gestión adecuada y asegurar su calidad manteniendo la cadena del frío desde el Centro de Transfusión hasta el paciente. ■

### Referencias


1. Real Decreto 1088/2005. De 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE 2005;225:Martes 20 septiembre.
2. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo. Por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes. Diario Oficial de la Unión Europea 2003;8 de febrero.
3. Real Decreto SCO/322/2007. Por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. BOE 2007;42:7010-6.
4. Álvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM et al. Estimated risk of transfusión transmitted viral infections in Spain. Transfusión 2002;42:994-8.



## ➜ 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 | |

# Gel plaquetario: ¿Qué hay de cierto?

**Dra. A Castrillo Fernández** / Centro de Transfusión de Galicia. España

Las primeras publicaciones sobre el efecto positivo de los "derivados" de plaquetas en la regeneración tisular en cirugía oral datan de los años 90[1,2]. Desde entonces se han publicado multitud de estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, en modelos animales y humanos. En esta breve revisión del tema, se hará especial hincapié en aspectos como metodologías para la obtención de los productos, evidencias y controversias sobre las aplicaciones clínicas, normativa que debe sustentar el proceso y estado actual del tema en nuestro entorno.

¿Qué entendemos por *gel plaquetario*? El término *gel* describe un producto maleable, parecido a la gelatina, resultado de añadir calcio y/o trombina al plasma rico en plaquetas; el fibrinógeno se transforma en fibrina, la cual polimeriza dando lugar a un gel similar a un pegamento[3]. Las plaquetas (PQ) atrapadas en este gel están activadas y liberan moléculas bioactivas, que difunden lentamente a su entorno con el fin de ejercer sus acciones de proliferación, remodelación y regeneración tisular.

En la literatura médica encontramos también otros términos para identificar los "derivados de plaquetas". *Releasate*[3,4] hace referencia al producto líquido que resulta de activar las PQ con trombina y/o calcio, o por destrucción de las PQ mediante congelación-descongelación, aunque hay autores que para éste último método de preparación prefieren el término *lisado*. Independientemente de la terminología utilizada, los preparados a los que vamos a referirnos son de origen autólogo y se administran localmente. El fundamento de su utilización radica en la riqueza en factores de crecimiento (FC) que aportan. En la mayoría de las publicaciones se utilizan indistintamente los términos *gel de plaquetas* (GP) o *plasma rico en plaquetas* (PRP).

¿Cómo se obtienen? Básicamente, en un primer paso se obtiene PRP, que posteriormente es "activado" para favorecer la liberación de los FC. La obtención del PRP autólogo puede realizarse por tres métodos: aféresis, capa leucoplaquetaria y en tubo[5,6]. La diferencia entre ellos viene condicionada sobre todo por el volumen que se procesa, que está en relación con la extensión de la lesión sobre la que se va a aplicar.

Las plaquetas se obtienen a través de separadores celulares de flujo continuo o discontinuo, procesándose volúmenes grandes, o bien por centrifugación diferencial a partir de sangre total recogida en tubos citratados.

En los últimos años han aparecido en el mercado sistemas o dispositivos que facilitan la obtención de PRP, tanto en el *banco de sangre* como en el propio quirófano. Entre los aparatos disponibles actualmente para la obtención ambulatoria de PRP cabe citar el Smart PReP® 2 APC™ (Harvest technologies) y el PCCS 3i (Implant Innovation Inc.), que son los únicos aprobados por la FDA[6,7]; los dos sistemas utilizan una centrifugación diferencial y consiguen concentraciones de PQ superiores a $1x10^6$; en cuanto a rendimiento y facilidad de manejo son similares. Existen otros sistemas diseñados con la misma finalidad y aprobados en Europa, como el PRGF (de BTI), el GPS™ (de Biomet) y el AGF™ (de MBA). Algunos de ellos presentan ciertas ventajas, como la disponibilidad inmediata. Algún estudio de morfología plaquetaria, por microscopio electrónico, ha observado también diferencias en relación con el sistema de obtención del PRP[8].

El control de variables en esta fase de obtención es crucial[9], ya que la forma de preparación y el tipo de contenedor, así como ciertas medicaciones –ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes- y hábitos del donante/paciente -tabaquismo, hiperlipidemia, estrés- tienen una repercusión directa en la activación de las PQ y, por ende, en su posterior capacidad funcional. El control de estos factores limitará en cierto modo la activación basal de las PQ, que muestra una variabilidad interindividual. El grado de estandarización en esta fase permitirá que las PQ mantengan más íntegra la capacidad de liberación *in vivo* de los FC.

¿Cuántas plaquetas se precisan para que el PRP actúe convenientemente? Según demuestran diferentes trabajos, existe una relación dosis-respuesta. Con un recuento de $12x10^6/\mu$ de plaquetas el PRP se considera terapéutico, ocurriendo las mejores respuestas en presencia de pH ácido. Sin embargo, afirmar que la concentración de PQ va a predecir los niveles de FC es demasiado simplista, ya que la heterogeneidad de variables como las ya comentadas o la dosis total (en una o varias aplicaciones), el momento de la aplicación, la situación clínica del paciente y las condiciones locales de la zona a tratar, influyen en los niveles finales.

El segundo paso, de "activación o manipulación" para estimular la liberación de FC, se lleva a cabo con cloruro o gluconato de calcio, trombina de origen bovino o humano, o con ambos. En algunos trabajos utilizan plasma pobre en plaquetas mezclado con gluconato cálcico para obtener trombina autóloga, de modo que todo el proceso de preparación del GP es enteramente autólogo[10,11]. Es difícil precisar qué niveles de FC son necesarios para pro-

mover regeneración tisular y ósea, porque la cuantificación de FC no es fácil, ya que son proteínas inestables en plasma y algunos, como el TGF-ß, y el IGF-I, están unidos a proteínas formando un complejo y, según variables bioquímicas del entorno como el pH, pueden pasar de un estado latente a activo, por lo que no siempre es posible especificar su concentración activa[12]. En los trabajos en los que se han cuantificado los FC, generalmente se han utilizado técnicas de enzimoinmunoensayo, determinando la concentración en ng ó pg – por mL ó por $10^5$ PQ, y los valores difieren algo en las distintas publicaciones. Los preparados que contienen leucocitos tienen mayor cantidad de FC[5].

Hay dos factores principales que influyen en la liberación de FC a partir de preparados de PQ aplicados localmente, el grado de activación de las PQ y la contaminación con leucocitos, ya que éstos contienen y producen FC.

Los FC son proteínas con un efecto reconocido en la formación de tejido nuevo, que se unen a la superficie externa de las células mediante receptores transmembrana. Éstos existen en células mesenquimales adultas, osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos, células endoteliales y epidérmicas. Varios FC están almacenados en los gránulos alfa de las plaquetas y son liberados en respuesta a una variedad de estímulos, incluidos la trombina, el colágeno y el ADP. Los FC más importantes son:

- PDGF, siglas en inglés de *factor de crecimiento derivado de las plaquetas*. Hay tres isoformas del mismo: AA, AB y BB.
- TGF-ß, *factor de crecimiento transformante beta*, que es el prototipo de una superfamilia de FC involucrados en muchos procesos biológicos como el crecimiento celular, la producción de matriz extracelular, la curación de heridas y la diferenciación celular. El TGF-ß, actúa de forma sinérgica con el PDGF.
- IGF-I, *factor de crecimiento similar a la insulina*.
- VEGF, *factor de crecimiento endotelial vascular*.
- FGF, *factor de crecimiento fibroblástico básico*.
- EGF, *factor de crecimiento epidérmico* derivado de las plaquetas.

Otras proteínas contenidas en los gránulos alfa:

- Proteínas con propiedades adhesivas, como fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y trombospondina.
- Proteínas con actividad fibrinolítica (PAI-1), anti-proteasa, antimicrobiana.

Los FC actúan de manera compleja, ya que cada uno puede tener diferentes efectos en el mismo tejido y, además, el efecto de cada FC no es idéntico en todos los tejidos ni en todas las situaciones. Interactúan unos con otros, desencadenándose una cascada de señales intracelulares en varias direcciones que conduce a la activación de la expresión de genes específicos y a la síntesis de proteínas. Este modo de acción diferencia a los FC liberados de las PQ de los FC recombinantes, que actúan en una sola dirección.

Es preciso tener en consideración otras moléculas como la trombina, fibrina, fibrinogéno, trombospondina y zinc, que ejercen una función relevante en el proceso de la curación. Además, hay que destacar la existencia de FC que no han sido descritos.

En términos generales, en la reparación de los tejidos se reconocen tres fases consecutivas que se solapan entre sí: una fase inicial en la que predomina la inflamación aguda, una segunda de proliferación y reparación, y una tercera fase de remodelado.

En los diferentes protocolos de aplicación local de los FC, el coágulo sanguíneo que se forma tras la rotura de vasos en la primera fase del daño tisular, y que está constituida por plaquetas, hematíes y leucocitos, se sustituye por el gel de PQ, formado por una red de fibrina que contiene un número elevado de plaquetas. La malla de fibrina facilita la adhesión celular y su estructura tridimensional proporciona la base para iniciar la angiogénesis, hecho de gran importancia. La fibrina se reabsorbe después de haber servido como molde para la regeneración. Estos acontecimientos cambian el entorno bioquímico de la lesión, influyendo en la evolución clínica, observándose una disminución significativa de la inflamación y una aceleración de la fase de proliferación y reparación[13].

Los estudios publicados en referencia a la influencia de los "derivados de PQ" sobre la proliferación celular, tanto in vitro como in vivo, adolecen de gran heterogeneidad en las condiciones del estudio, como el tipo de células diana (células epiteliales, fibroblastos, líneas celulares), las condiciones del cultivo (duración, presencia de suero bovino fetal, etc.) o la elección de parámetros y criterios para valorar los resultados clínicos, además de haber pocos trabajos realizados con sujetos de control. Todo ello explica que los resultados finales no sean homogéneos[7,9,14], a veces porque el diseño del estudio no fue correcto y, en muchas ocasiones, porque sólo proceden de la observación de casos aislados.

## Aplicaciones clínicas

El ámbito médico del que proceden las primeras publicaciones sobre el efecto positivo de los "derivados de PQ" en la regeneración tisular, y del que se recogen en la literatura más referencias de estudios y aplicaciones, es el de la cirugía oral y maxilofacial. A principios de los años 90, el pegamento de fibrina (fibrinogéno y trombina) se desarrolló como un material con propiedades hemostáticas y adhesivas; las plaquetas se añadieron más tarde. El gel de PQ autólogo fue empleado inicialmente por Whitman[1], como un tratamiento complementario en la colocación de implantes osteointegrados de titanio. Desde entonces se han publicado múltiples trabajos relacionados. Atendiendo a los más significativos, por el diseño del estudio o el número de casos incluidos, se puede aceptar que la aplicación local de los "derivados de PQ" ejerce un efecto positivo en la regene-

ración ósea y resulta útil en el terreno de la implantología dental, en casos de fracturas y en enfermedad periodontal, y así lo reconocen en nuestro país Anitua y su grupo[15].

En cirugía maxilofacial, la aplicación de derivados de PQ sobre injertos óseos, bien autólogos o bien sustitutos óseos, ha probado incrementar la regeneración del hueso y acelerar la curación de las partes blandas[2,6]. No obstante, en algunas publicaciones se apreció poco o nulo beneficio con el uso de PRP[16,17,18] ¿Cómo conciliar estos resultados dispares? Teniendo en cuenta la diversidad de las variables que intervienen, algunas con sesgo añadido, la controversia podría resolverse, al menos parcialmente, si se realizasen ensayos clínicos controlados en condiciones estandarizadas; en éstos habría que sustituir las sospechas, derivadas de estudios observacionales reducidos, por conclusiones procedentes de estudios amplios bien controlados cuyos resultados, con significación estadística, tuvieran fiabilidad suficiente como para poder ser aplicados a las pautas de decisión clínica. Este mismo escenario, con heterogeneidad en los diseños de estudio y resultados conflictivos, se presenta en la aplicación de las proteínas morfogéneticas (BMP-2, BMP-7), por lo que es aconsejable ser cautos al extrapolar los resultados[19].

Otro campo de aplicación es en cirugía ortopédica y de reconstrucción ósea. Existen trabajos en patologías como la artroplastia de tobillo y la tendinitis crónica del codo; en un estudio con casos- control en cirugía para corrección del *genu varus*, se obtuvieron mejores resultados clínicos con la aplicación de PRP, pero en la biopsia no hubo diferencias en la microestructura del tejido óseo[20]. Se han comunicado resultados prometedores tras el tratamiento con gel de PQ y ondas electromagnéticas, en pacientes con pseudoartrosis refractaria[21].

En úlceras de la piel de distinta etiología –diabéticas, vasculares, neuropáticas, de decúbito, postradioterapia- el gel de PQ promueve la formación de tejido de granulación y acelera la curación. Se reportan tasas de eficacia del 76% a los 90 días, siendo las úlceras vasculares las que mejor responden, mientras que las relacionadas con radioterapia tienen la peor respuesta[22]. En un estudio piloto de pacientes con heridas dehiscentes en esternón por cirugía cardiotorácica, y en otro grupo de sujetos con úlceras cutáneas necróticas, L Mazzuco obtuvo igualmente resultados prometedores10. También han sido descritos casos de curación de úlceras en las extremidades inferiores, en casos de ß-talasemia intermedia[23,24]. En esta área de aplicación, conviene recordar que el PDGF-BB recombinante (Becaplermin®) es el único FC aprobado para uso tópico; su eficacia ha sido probada en úlceras del pie en pacientes diabéticos, mediante ensayos randomizados.

En Oftalmología, hace años que se usa suero autólogo en el tratamiento de alteraciones de la superficie ocular, por su aporte en FC y vitaminas A y E, con resultados aceptables. Los derivados de PQ en su forma líquida (*releasate*), tienen una mayor concentración de FC que el suero, mientras que éste contiene más fibronectina y vitaminas A y E, por lo que ambos podrían ser utilizados en el tratamiento de los defectos del epitelio ocular que sean persistentes[4].

En cirugía plástica y cosmética, los derivados de PQ se aplican en procedimientos como los estiramientos faciales, la rinoplastia o la reconstrucción de tejidos blandos; aceleran la curación y disminuyen el edema[25,26].

En la literatura médica se encuentran referencias de aplicación de los derivados de PQ en injertos de piel, cirugía cardiovascular, reparación de la duramadre, cirugía de los senos maxilares y en roturas tendinosas, musculares y ligamentosas[27]. Hay trabajos que revelan resultados iniciales prometedores en quemados, o disminución del sangrado en algunas intervenciones[11,28], incluso en hemofílicos, a quienes se les aplica conjuntamente el GP y la cola de fibrina[29]. La unión de los dos preparados aporta las propiedades adhesivas de la fibrina y la acción de los FC de las PQ. Estas ventajas han sido consideradas por algunos grupos, que utilizan esta combinación en patologías diversas[30].

Después de analizar varias publicaciones y revisiones, se puede concluir que la aplicación local de "derivados de PQ" ejerce un impacto positivo sobre la reparación tisular (aceleración del proceso) en las primeras semanas, aunque no es extensible a un largo plazo. Es preciso recordar que los FC sólo son una parte del conjunto de agentes que intervienen en el proceso, en el que hay otras proteínas y mediadores biológicos que juegan un papel notable, participando a través de diferentes vías y mecanismos de estimulación en la dinámica celular de proliferación, quimiotaxis, regeneración y remodelación.

Algunos estudios señalan que el PRP/GP podría tener capacidad antimicrobiana, en parte por el efecto antiséptico de las proteasas contenidas en los gránulos alfa de las PQ y, sobre todo, por los leucocitos que hay en estos preparados, que liberan citoquinas31 con dicha propiedad, en particular los granulocitos neutrófilos ricos en mieloperoxidasa (MPO) que es un potente bactericida. Las propias PQ liberan una variedad de proteínas con actividad microbicida; son las "proteínas microbicidas plaquetarias" (PMP)[32].

Cabe preguntarse si existen riesgos o efectos indeseables por la aplicación local del GP. En base a los mecanismos de acción de los FC y su capacidad para regular diversos procesos celulares, se ha planteado la posibilidad de algún riesgo potencial de carcinogénesis. Por el momento no hay evidencias científicas de tal efecto; a las concentraciones utilizadas, los FC actuarían como promotores más que como iniciadores del proceso de proliferación celular. Otra circunstancia a considerar es la capacidad antiapoptótica que se atribuye a algunos FC, como el

VEGF y el IGF[33]. Teniendo en cuenta estas potencialidades, algunos autores proponen evitar la utilización de PRP/GP en pacientes con procesos precancerosos, o en la proximidad de grandes vasos, así como ser cautos si se utilizan en pacientes con exposición a carcinógenos[34] Las PQ pueden considerarse como un gran almacén de sustancias diversas, entre las que figuran citoquinas proinflamatorias como el ligando CD40 soluble[35], RANTES e interleukina-8, por lo que podrían producir algún efecto indeseable relacionado con ellas, en especial después de la aplicación ocular, precisando estos pacientes un seguimiento más cuidadoso. Algunos FC a altas concentraciones producen un depósito excesivo de colágeno y proliferación de fibroblastos, lo que podría resultar en una cicatrización hipertrófica.

El uso de trombina de origen bovino para la activación del PRP se está abandonando, debido a que en algunos casos se han desarrollado anticuerpos contra el FV, FXI y trombina, lo que puede producir una coagulopatía[36], existiendo además un posible riesgo de transmisión de la vCJD (variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Otro potencial efecto sería el que se deriva de la liberación de micropartículas existentes en las PQ, que transportan proteínas como TF o IL1ß, con efecto protrombótico.

Se ha realizado algún estudio sobre las propiedades del PRP/GP congelado, tanto en clínica humana[37] como en animales[38]. En estos últimos también se ha ensayado con PQ liofilizadas. Sí la liberación de FC en estas condiciones fuera idónea, abriría un amplio marco de posibilidades de carácter logístico, y sería más fácil regular el proceso.

En nuestro país, el GP se esta utilizando sobre todo en clínicas dentales, y en el ejercicio de la medicina privada posiblemente no conozcamos todas las aplicaciones. Generalmente, la aplicación se realiza *in situ* por el propio médico. En el ámbito de la medicina pública, con la información que disponemos, se está aplicando fundamentalmente en cirugía maxilofacial, cirugía ortopédica y oftalmología. En algunos Servicios y Centros de transfusión se preparan estos productos, con la estrategia propia de una donación autológa, aplicándose la normativa legal vigente al respecto en cuanto a requisitos, determinaciones analíticas, almacenamiento, etiquetado, registros y trazabilidad (RD 1088/2005, BOE nº 225 de 20/09/2005).

Teniendo en cuenta que la aplicación de estos productos (PRP/GP) debe realizarse de forma inmediata tras su activación, en muchas ocasiones será preciso llevar a cabo la fase final de preparación en el propio quirófano. En el marco hospitalario, el Servicio de transfusión debe asesorar y cuidar de que estas prácticas se efectúen según la normativa legal y respetando las medidas de preparación y manipulación que se consideran correctas en base al conocimiento científico actual. En otros contextos, siempre es posible adherirse al principio de buenas prácticas y cumplir la normativa legal. Hoy por hoy, en nuestro país estos "productos" encuentran sustento legal en la ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (capítulo V, artículo 46). En dicha ley se expresa que los derivados de la sangre y del plasma y el resto de sustancias de origen humano deberán ser obtenidos en centros autorizados, los cuales adoptarán medidas de control, vigilancia y trazabilidad para impedir la transmisión de enfermedades infecciosas. En cualquier caso, existen lagunas en este tema ya que, al tratarse casi siempre de extracciones autólogas y de poco volumen, existe propensión a restarles importancia y prestarles un "maltrato", en el sentido de no considerar que son componentes sanguíneos especiales sujetos a regulación. En países como Italia, solamente está permitida la preparación de estos productos en los Servicios/Centros de transfusión[10]. Autores de otras localizaciones apuntan la necesidad de establecer normas reguladoras y de consentimiento informado para la aplicación de estos tratamientos[39]. No debemos olvidar que son productos biológicos que van a ponerse en contacto con superficies mucosas, capilares seccionados y otras estructuras celulares, por lo que cabe la posibilidad de que su acción traspase la frontera de la estricta localización en la que se aplican. Además, no se conocen todos los mecanismos de actuación de los FC endógenos en la reparación tisular[40].

Tras este análisis escueto y compactado del tema, podemos concluir que hay que considerar la utilización de PRP ó GP en algunas situaciones clínicas en las que su aplicación tópica ha mostrado evidencia de facilitar la curación, fundamentalmente en heridas crónicas, cirugía ortopédica y maxilofacial (injerto óseo y reconstrucción) y en oftalmología. En muchas de las indicaciones, el tratamiento con GP hay que contemplarlo como complementario a otros tratamientos ya conocidos que aceleran la reparación y regeneración tisular. Las sociedades científicas deben sentar las indicaciones de estos productos de manera consensuada, así como participar en el diseño de estudios rigurosos, con el fin de que los resultados aporten datos objetivos que prueben su eficacia. La aplicación práctica de estos "productos" se ha adelantado a la legislación, por lo que es prioritario que las comunidades científica y legislativa trabajen juntas. Es preciso estandarizar los métodos de preparación y establecer criterios rigurosos en base a normas GMP, para que estos productos biológicos cumplan unos requisitos mínimos de calidad en cualquier área geográfica y sean denominados de forma homogénea. Deberán ser válidos en todos los Estados, con los parámetros de calidad y trazabilidad perfectamente establecidos, procurando que consigan una reparación tisular óptima, con riesgo mínimo, manejo fácil y a un coste razonable. ■

## Referencias


1. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55: 1294-1299.
2. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM et al. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 638-646.
3. Borzini P, Mazzuco L. Platelet gels and releasates. Curr Opin Hematol 2005; 12: 473-479.
4. Hartwig D, Harloffs, Liu L et al. Epitheliotrophic capacity of a growth factor preparation. Transfusion 2004; 44: 1724-1731.
5. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. Transfusion 2001; 41: 1217-1224.
6. Marx RE. Platelet rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 489-496.
7. Sánchez AR, Sheridan Ph J, Kupp LI. Is platelet rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. Int J Oral Maxillofac Implants 2003; 18: 93-103.
8. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J et al. Platelet content and growth factor release in platelet rich plasma: a comparison of four different systems. Vox Sang 2006; 91: 135-139.
9. Borzini P, Mazzuco L. Tissue regeneration and in loco administration of platelet derivatives: Clinical outcome, heterogeneous product, and heterogeneity of the effector mechanisms. Transfusion 2005; 45: 1759-1767.
10. Mazzuco L, Medici D, Serra M et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult to heal wounds: a pilot study. Transfusion 2004; 44: 1013-1018.
11. Everts PAM, Devilee RJJ, Brown-Mahoney C et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogenic blood transfusion in total knee arthroplasty. Acta Anesthesiol Scand 2006; 50: 593-599.
12. Liu YB, Kalén A, Risto O et al. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. Wound Repair Regen 2002; 10: 336-340.
13. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing. Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg 1993; 166: 74-81.
14. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet rich plasma: ready or not? J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 484-488.
15. Anitua E, Andia I, Ardanza B et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost 2004; 91: 4-15.
16. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow et al. Effect of PRP on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. Int J Period Restor Dent 2002; 22: 45.
17. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Morgau S et al. Sinus floor augmentation with ,tricalciumphosfate (,TCP): Does platelet rich plasma promote its osseous integration and degradation? Clin Oral Implant Res 2003; 14: 213.
18. Thor A, Wannfors K, Sennerby L et al. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet rich plasma and implants: 1 year results of a controlled prospective 5 year study. Clin Implant Dent Relat Res 2005; 7: 209-220.
19. Simpson A, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. J Bone Joint Surg 2006; 88-B: 701-705.
20. Savarino L, Cenni E, Tarabusi C et al. Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: a standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 2005; 76B: 364-372.
21. Rughetti A, Flamini S, Colafarina O et al. Closet surgery: autologous platelet gel for the treatment of pseudoarthrosis. Blood Transf 2004; 2: 37-43.
22. Caloprisco G, Borean A. Chronic skin ulcers: a regenerative stimulation by topical hemotherapy. Int J Artific Org 2004; 27: 816-817.
23. Josifova D, Gatt G, Aquilina A et al. Treatment of leg ulcers with platelet derived wound healing factor (PDWHFS) in a patient with beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2001;112: 527-529.
24. Gilsanz F, Escalante F, Auray C et al. Treatment of leg ulcers in ,thalassaemia intermedia: use of platelet derived healing factors from the patient?s own platelets. Br J Haematol 2001;115: 710.
25. Clevens RA. Autologous platelet rich plasma in facial plastic surgery. Proceedings from the 8th international symposium of facial plastic surgery. New York, May-2002. http://www.harvesttech.com/pdf/Plastic%20and%20Reconstructive/76-Clevens.pdf
26. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. Facial Plast Surg 2002; 18: 27-33.
27. Sánchez M, Anitua E, Azofra J et al. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. Am J Sports Med 2007; 35: 245-251.
28. Everts PA, Knape JT, Weibrich G et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. J Extra Corpor Technol 2006; 38: 174-187.
29. Burnouf T, Radosevich M, Goubran HA. Local hemostatic blood products: fibrin sealant and platelet gel. World Federation of Hemophilia 2004; Nº 36 (www.wfh.org).
30. Valbonesi M. Fibrin glue and cryo-platelet gel for surgical application in Italy. Transfus Apheresis Sci 2004; 30: 137-138.
31. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 45-50.
32. Tang YQ, Yeaman MR, Seldsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. Infect Immun 2002; 70: 6524-6533
33. Katoh O, Tauchi H, Kawaishi K et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation. Cancer Res 1995; 55: 5687-5692.
34. Martínez JM, Cano J, Gonzalo JC et al. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? Med Oral 2002; 7: 375-390.
35. Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. Lancet 2001; 397: 2023-2024.
36. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M. Risk of using platelet-rich plasma gel. J Oral Maxillofac Surg 1998; 56: 1116-1117.
37. Crovetti G, Martinelli G, Issi M et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apheresis Sci 2004; 30: 145-151.
38. Pietramaggiori G, Kaipainen A, Czeczuga JM et al. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. Wound Repair Regen 2006; 14: 573-580.
39. Snyder E, Calhoun B. Topical platelet growth factor therapy: of lotions and potions. Transfusion 2001; 41:1186-1189.
40. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 2003; 83: 835-870

# Hereditary Hemochromatosis and blood donation

**Dra. G León de González** / Banco Municipal de Sangre del DC. Caracas-Venezuela

The term "Hemochromatosis" was first used in 1889 by the German pathologist Von Recklinghausen to describe organic massive damage found in necropsies, linked to a dark color in tissues that he attributed to blood pigments. This condition had been clinically described before through the classic triad of glycosuria (diabetes), bronze skin pigmentation, and cirrhosis. In 1935 Sheldon[2] suggested its "hereditary" nature and in 1996, Feder et al.[2] identified the cause of the disorder as a mutation (C282Y) in the product of a novel Major Histocompatibility Complex Class I-like gene or *HFE* gene, which is the most common in patients with Hereditary Hemochromatosis (HH) worldwide. This is one of the most common hereditary disorders in white people; the prevalence is 1:250 individuals from Northern Europe and their offspring. The mutation is estimated to have originated approximately 6,000 years ago in Celtic or Viking ancestors[2], possibly to confer them certain selective advantages in situations related to poor availability or higher demand of iron, with the mutation remaining in time and spreading through migratory populations. H63D mutation has also been detected in these patients, 10% as heterozygote and a small number accompanying mutation C282Y, as double heterozygote.

The gene is less frequently found in Southern Europe; it is infrequent in inhabitants of Asia, Africa, and Australian aboriginal, and can be found with variable frequency in Latin American[4,10]. In the US white population it is found in an approximate share of 0.4% as homozygote and 9.6% as heterozygote [4,11]. (Tabla 1)

Furthermore, other genes related to iron metabolism, which mutations have been associated to hereditary symptoms of iron overload and which phenotypic expression is classic hemochromatosis: transferrin receptor 2(TfR2)[12], Hepcidin (HAMP)[13], Hemojuvelin (HJV)[14], and ferroportin (SLC40A1)[15].

At present, based on genetic-molecular and clinicopathologic studies, Hemochromatosis can be defined as an autosomal recessive hereditary disorder of multigenetic origin, in which an increase in iron absorption occurs, which leads to its progressive accumulation in organs such as liver, pancreas, heart, endocrine glands, and skin. This deregulation results from the failure in the mechanism that prevents iron from unnecessarily entering into blood stream.

Iron accumulation brings about the organic dysfunction of the patient and death. An early diagnosis, accompanied by treatment with periodical phlebotomy, is enough to significantly increase life expectancy in these patients.

## Iron Metabolism

Iron taken through normal diet is usually absorbed in the proximal small intestine at a rate of 1-2 mg/day; this amount is enough to compensate for physiological loses through sweating and cell desquamation. Depending on the needs of the body, iron can be deposited as ferritin inside the cells. Most plasmatic iron results from senescent erythrocyte catabolism in macrophage reticuloendothelial cells.

Iron levels are normally within 40-45 mg/kg in men and 35 mg/kg in menstruated female. Most iron is found in Hb (60%), less in myoglobin (10-15%), enzymes and cytochromes (10%) and less than 1% in plasma transferrin.

Iron concentration in blood remains constant under normal conditions and its priority is to meet erythropoiesis needs. 20 mg daily are required to be incorporated into hemoglobin. The rest is primarily stored in the liver. Liver deposits widely vary within 300 mg in menstruated female to 1g in adult men, but can increase up to 25-30 g in a patient with hemochromatosis, because iron excretion is very limited and the mechanism that can compensate for excess iron is bleeding. The only regulatory step in iron metabolism takes place in the intestine and the excess iron entering the body from both enterocytes and macrophages recycling results in overloading, particularly in the liver, heart and endocrine glands[1].

Iron is indispensable for cell functions such as DNA synthesis, cellular respiration, and oxygen transport. Excess iron is harmful because it catalyzes hydrogen peroxide conversion into free radicals that attack cell membranes, proteins, and DNA[11].

## Hereditary Hemochromatosis Pathogenesis

Gene products (*HAPM, SLC40A1, HJV, TfR2, and HFE*), which take part in the complex iron metabolism, come into play in HH pathogenesis, thus their alterations or mutations will affect the regulation of iron transport through small intestine, placenta, and macrophages[1].

HFE is a mayor histocompatibility class-I-like protein, whose ancestral peptide-binding groove is too narrow to allow for antigenic presentation. It does not bind iron, but does interact with trans-

ferrin receptor, which mediates the uptake of iron, bound to a transferrin, by most cells. C282Y mutation (tyrosine for cysteine at position 282), which is the most frequent HFE pathogenic mutation, is associated with the disruption of a disulfide bond in the protein, which is critical for its binding with ß2-microblobulin. This interaction is required for stabilization, intracytoplasmatic transport, and HFE expression on cell surface and in the endosome membranes where HFE interacts with TfR1. H63D mutation, which pathogenic meaning is unknown, does not alter HFE-TfR1 interaction[15].

Mutations of other genes (*TfR2, HAMP and HJV*) are related to iron-overload syndromes and are characterized by inadequate hepcidin synthesis. The findings suggest a pathogenic model unified for all hemochromatosis forms, in which HFE, TfR2, and HJV are independent regulators but supplementary of the hepcidin synthesis in the liver.

Circulating iron may be detected by the hepcidin gene through HFE activity involved in TfR1 and TfR2 cycle, whereas soluble HJV can be a sensitive signal for hepcidin transcription. When the three proteins function correctly and the *HAMP* gene is normal, the amount of iron transferred to the blood will be suitable for body needs and there is no overload in the tissues. The contribution of each gene to this modulatory process may be different, but the gene that develops the most severe overload is the one related to *HJV* mutation. The loss of one of the minor regulatory proteins (HFE or TfR2) will result in an appreciable increase of iron inflow into the blood stream and residual hepcidin activity will be supported by the other minor regulator and the major regulator (*HJV gene*). The result is a moderate phenotype of adult hemochromatosis, with gradual overload of plasmatic iron and gradual iron accumulation in tissues. The loss of HJV protein or major hepcidin regulator will result in a drastic effect on the iron inflow into blood stream, which will rise to a severe "juvenile" hemachromatosis. Finally, total hepcidin loss, although HFE, TfR2, and HJV proteins are normal, will inevitably produce an uncontrollable iron release into the blood stream. In the presence of functioning ferroportin-mediated iron export machinery, poor hepcidin production will lead intestinal cells and macrophages to continue to release iron unnecessarily, thus depleting intracellular deposits and overloading circulatory pool, which will unavoidably result in its accumulation at the tissue level[1].

## Clinic features

Hemachromatosis related to *HFE* mutation (homozygosity for C282Y mutation) is the most frequent prototype of all gene variations.

The most frequent clinic manifestations start at the adult age, between 40 and 50 years[2], and their behavior is variable. Recent studies suggest a relative low clinic expression (homozygosity for C282Y gene has low penetration, between 1-79%)8, but common biochemical penetration. Disadvantages concerning survival in the general population have not been demonstrated. However, certain HH patients achieve dangerous iron overload levels possibly due to environmental acquired factors (diet, alcohol abuse, hepatitis, obesity), related to the host (age, gender), and genetic factors (modifying genes), that influence phenotype penetration[16]. Due to this variable behavior, HH universal population screening is not recommended, which is the subject of much debate. Experts point out that HH population screening is not appropriate because prevalence, clinic penetration, and optimum asymptomatic patient care are not well determined[17]. However, *HFE* gene related HH ideally fulfills all criteria established by the World Health Organization to be screened as a medical disease and studies have been performed in several countries on this basis. Although no agreement exists on what is the most convenient strategy from the cost-benefit viewpoint, the most common strategy is assessing the phenotype and then performing genetic studies7.

The presence of the mutation warns of the possibility of phenotypic expression, but this is not enough for diagnosing a clinical entity. Since there is no way to predict which complications will appear, periodic monitoring and follow-up visits are recommended as well as the implementation of early therapy. In a first stage biochemical alterations (high transferrin saturation and high ferritin levels) are observed and then a lesser proportion advances and transforms into organic toxicity[6]. Although homozygotes for C282Y mutation and C282Y/H63D double homozygotes have shown to have a higher level of biochemical alteration, some authors report that the increase in transferrin saturation is mainly due to other reasons[18].

Clinical signs and symptoms include weakness, lethargy, arthralgias, gonadal dysfunction, diabetes, bronze skin pigmentation, cardiopathy, hepatomegaly, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[19]. The earlier the diagnosis is made and the treatment is started, the more these signs and symptoms won't develop, advance, and appear.

The other phenotypes related to the other three mutations already mentioned are much rarer, with the behavior in homozygotes for *HAMP* and *HJV* gene mutations being more severe than in the classic HFE forms and those related to TfR2 mutations. Intermediate symptoms can also be observed in individuals with combine heterozigosity of hemochromatosis gene multiple mutations[20].

There is still much to learn about molecular mechanism that regulate iron metabolism. Precise knowledge of physiopathology will help to understand better the diverse phenotypic expression, improve diagnosis, and define therapeutic strategies suitable for every case.

## Laboratory

Diagnosis is usually based on typical biochemical alterations, which are inexpensive and easy, such as transfe-

rrin saturation, which has to be performed in fasting sample to avoid false positive values[21]. Values over 60% in men and 50% in women have an approximate sensitivity of 92%, 93% specificity, and a positive predictive value of 86% for the detection of homozygous individuals for the C282Y mutation[22]. There is a lack of consensus about the best cut off value to establish anomaly. With a lower threshold value, sensitivity is higher and specificity and positive predictive value are lower. The variation in lab criteria used by different authors renders result analysis difficult.

Ferritin values over 300ug/L in men and 200ug/L in women support the presence of iron overload without excluding the possibility of an increase as an acute phase reactant protein. The presence of cirrhosis or fibrosis is rare in individuals with ferritin levels below 1000ug/L and normal alanine aminotransaminase levels. Until molecular diagnostic was available, liver biopsy was used to establish a definite diagnosis. Patients suspected of having iron overload must have C282Y and H63D mutations assessed.

Although an agreement has not been reached to screen the disease in populations, it is advisable to assess, as a preventive measure, the diagnosed patient's relatives (consanguineous in the first degree). Individuals at risk of developing the disease have to be periodically examined to detect the progress of the disease. The examination frequency is not defined. A Danish study recommends every 10-20 years[23], but since biochemical determination is inexpensive and easy, the frequency can be increased[22].

## Treatment

The most efficient and inexpensive way to treat these patients and avoid complications is phlebotomy, as whole blood or as double erythrocyte apheresis[24]. Patients with clinical manifestations are also benefited from them, because some of the *sequelae* of the illness are reversible. The scheme to be used is not standardized, but affected patients should start treatment as soon as possible. 1-2 units per week are retired until the patient reaches a state of hypoferritinemia. The National Institute for Health (NIH) established in 1998 that phlebotomies should be carried out until serum ferritin levels fall below 50ug/L and transferrin saturation, below 50%. Then 3-4 phlebotomies/year in men and 1-2 in women can be performed as a maintenance treatment o keep serum ferritin levels at 25-50ug/L. Hb/Hto levels have to be measured before each phlebotomy, ferritin levels, after 10-12 phlebotomies, and transferrin saturation can be measured every year after initial iron depletion[11].

Leitman et al.[25] used VCM drop as a measure to determine frequency and duration of therapy. Maintenance therapy should be interrupted when a VCM level 3% below basal value has been achieved, since this is in correspondence with ferritin levels of 27±5 ug/L and transferrin saturation of 22±4%. The first studies were carried out by the NIH and they reported that a 5-10% decrease of VCM values below basal level was suitable to avoid overload[26].

## Use of blood collected from phlebotomies for allogeneic donation

The possibility of using blood taken from these patients for donation has been discussed for years. Regulations have changed in accordance with findings obtained through studies carried out in different countries, which have tried to determine: 1. How much blood is taken from these patients and how much of it can be potentially used for transfusions; 2. how safe this blood is in comparison with altruistic voluntary donations; 3. how many patients are willing to donate blood once they know their diagnosis; 4. where and how these patients are treated; and 5. how expensive is this service for the patient and for the blood bank in case the latter assumes the treatment.

Studies conducted in countries in Europe, America and Australia[5-10,21,27] show that healthy persons with HH have been voluntary blood donors. However, there is no agreement on the use for transfusion of blood taken from phlebotomies.

Analysis carried out by different authors showed that from 23.2%[27] up to 55%[25,27-28] of patients with HH had been voluntary donors before being diagnosed, and that between 11-52% had continued to donate after diagnosis27,29. Most of the blood collected was donated by men[27-28], mostly of ages between 40-60 years old. Between 67% and 76% of these patients were potentially eligible as donors. Main causes for deferrals included risk behavior and intolerance and bad collection (66.6%-71.8%)[27-28] although other studies report diagnosis itself as the main cause for rejection[28].

The percentage of blood potentially usable for transfusion varied between 64.4% and 67.3% during depletion and increased to 87.6% during maintenance (2.6 units/month vs. 0.5 units/month, respectively)[28], with inventory being increased in some centers up to 4%-14%[25] and up to 40% in others[30].

Although comparatively the acceptance percentage among normal individuals (87.6%) is different from that of donor-patients, authors suggest that, in comparison with the rejection percentage in first-time donors, no considerable differences are observed and their inclusion as donors should not be discarded[27].

There is worldwide interest in increasing blood reserves to meet transfusion demands. The demand for blood has increased faster than supply; besides, the use of strict selection and evaluation criteria, as well as population, social, and cultural changes have directly influenced the number of eligible donors and donations. As a result, the inclusion of HH patients as donors has being increasingly accepted, although some diverging criteria still persist.

There are approximately one million people in the US that suffer HH. Considering only the units obtained during the maintenance year, that is, 6

units per donor patient a year, a collection of 3 million units per year could be estimated, although it is uncertain how many can be used for transfusions. The impact that the acceptance of these donations would have on the blood banks' reserves will depend on each country's characteristics[28].

The implementation cost of programs required for blood banks to care for these donor-patients will depend on local factors, which will include the availability of trained nursing personnel, the implementation of suitable policies, taking additional lab tests, the setting up of a computer database, the elimination of charges a fee for the therapeutic phebotomy (requirement established by the Food and Drug Administration (FDA) and other international entities)[31-32], which will have to be balanced versus the gain of a group of consecutive donor patients that would somehow increase blood reserves[25].

Since 1999, the use of blood from therapeutic phlebotomies has been allowed for transfusion in the US, but its origin has to be stated in the label on the bag and the informed consent by recipient of the blood transfusion is required. This was not fully accepted by clinicians. A medical certificate was also required if the patient was going to donate at a higher frequency than the established one. In 2001 the FDA produced a document containing guidelines for blood banks, which wanted to distribute blood and components collected from HH patients without fulfilling the labeling requirement. It also included recommendations in the event that blood is collected from those individuals at a higher frequency than the one established, without a physical examination being required on the same day of the donation, and provided those interested in with guidance regarding the request of the authorization to implement changes31. The document also stated that the service would be free of charge, regardless of whether the individual is eligible as an allogeneic donor or not, and a written certification has to be filled by the donor stating that he/she understood the measure and the importance of having his/her diagnosis stated in the record. Countries like Switzerland, Canada, Australia, and the United Kingdom do not charge for the service, and all of them, except for the UK, use this blood for transfusion[32].

## Controversial issues

The use of blood taken from HH patients for transfusion is still controversial, because it is not collected from altruistic donors. The discussion has been basically focused on the blood quality and safety for the recipient, on how these donor-patients have to be handled by blood banks (already stated), and about the concept of altruism that has to be implicit in every donation. Those that support the use of this blood for transfusion, are based on the fact that HH is a hereditary genetic disease therefore it is not transmissible through transfusion. The fact that the patient will benefit from phlebotomy, in principle, would have nothing to do with his/her wish to donate blood. As already mentioned, many of them were voluntary donors before diagnosis. The acceptance of these patients as donors would take place according to the same selection steps and assessment requirement to which a normal healthy person is subject. Concerning blood safety, there is no evidence to suggest that blood from these donor-patients would carry more risks for transfusion recipients from HH than normal donors [25,33]. Leitman et al.[25] did not find seroconversions in 130 donor patients, over 27-month treatment. Those patients that had positive serological tests had been discarded based on their clinical record. Sánchez et al.[34] showed that the prevalence of unreported deferrable risk for transfusion transmissible viral infections was similar in HH patients (2.0%) and non-health-related donors (3.1%) as was the overall prevalence of positive screening test results (1.3% of HH patients versus 1.6% of non- health-related donors.

Concerning quality, there is no evidence of quantitative alterations or qualitative defects in the erythrocytes of these patients. There are not elements to suggest that plasma could cause any problem in the recipient[29].

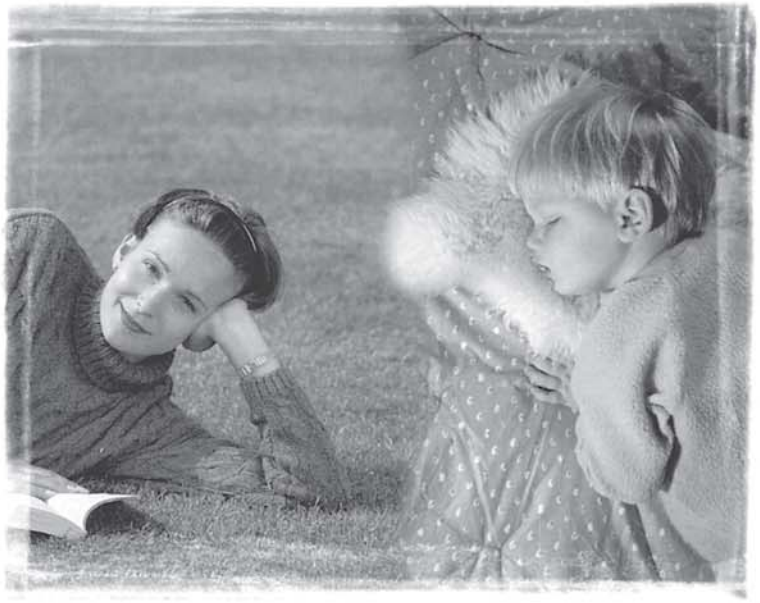
It has been speculated that since incidence of infections caused by Yersinia enterocolitica and Vibrio vulnificus is higher in HH patients, they theoretically could develop bacteriemia towards these germs at a higher frequency, but this is very difficult to prove due to the low transmission rate of transfusion-related infections and to how long, expensive and impractical the study would be[29-32].

The fact that they are assisted by the blood bank and the procedure is free of charge (independently of they are accepted as donors or not) would eliminate the economic incentive that could adversely affect transfusion safety. The fact that blood is consecutively collected at a higher frequency than usual (20-40 times per year during iron-depletion phase of phlebotomy therapy) adds security, because the opportunities for whole blood donation in a NAT nonreactive window period are much greater for a non-HH donor who can donate only 4-6 times per year[29]. The collection frequency stimulates erythropoiesis, therefore the number of reticulocytes per bag must be higher than normal and this could benefit certain types of patients with high transfusion requirements.

Those who are opposed to the inclusion of these patients as donors, do so based on the fact the ethical and philosophical motivation of these donor patients is not altruism. Apart from the benefits to their health, they obtain an economic benefit because they are not paying for the service.

The concept of altruism doesn't consider any benefit and implies some degree of sacrifice. The act of helping only has true moral value when it is the result of altruistic reasons[34]. However, that blood could not be marked as unacceptable because the motivation has not been purely altruistic. Nobody

# 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

**Table 1. Estimated rates for hemochromatosis (HFE) genotypes in several populations**

| Source | Population | C282Y/C282Y | H63D/H63D | C282Y/H63D | C282Y/WT* | H63D/WT* | WT*/WT* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Steinberg | USA: | 0,26 | 1,9 | 1,97 | 8,3 | 21,4 | 66 |
| y col (2001)[4] | 2016 Non-Hispanic whites | 0,3 | 2,2 | 2,4 | 9,5 | 23,6 | 62 |
| | 1600 Non-Hispanic blacks | 0,06 | 0,3 | 0,06 | 2,3 | 5,6 | 92 |
| | 1500 Mexican Americans | 0,03 | 1,1 | 0,2 | 2,7 | 19,7 | 76 |
| Sánchez | Spain | | | | | | |
| y col (1998)[4] | 420 Blood donors | 0,2 | 4,1 | 1,4 | 4,1 | 33,8 | 56,3 |
| Burt y col | Nueva Zelanda | | | | | | |
| (1998)[4] | 1044 Blood donors | 0,5 | 2,3 | 1,8 | 11,4 | 22,6 | 61,6 |
| McDonnell | Southern Missouri (USA) | | | | | | |
| y col (1999)[4] | 1653 Health maintenance organization employees | 0,4 | 3,5 | 2,4 | 8,9 | 24 | 61 |
| Distante y | Norway | | | | | | |
| Col (1999)[4] | 505 Hospital employees | 0,4 | 1,4 | 2,2 | 12,7 | 18 | 65 |
| Olynyk | Australia | | | | | | |
| y Col 1999[4] | 3011 Anglo-celtics | 0,5 | 0,0 | 2,2 | 12,0 | 0,0 | 0,0 |
| Beutler y | California (USA) | | | | | | |
| col 2000[4] | 7864 Whites | 0,5 | 2,5 | 1,9 | 9,5 | 23,0 | 59,5 |
| | 970 Hispanics | 0,4 | 1,1 | 0,9 | 3,7 | 21,6 | 71,1 |
| | 445 Asians | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 6,5 | 93,0 |
| | 371 Blacks | 0,0 | 0,5 | 0,3 | 1,6 | 8,9 | 87,3 |
| Bastardo | Venezuela | | | | | | |
| (2001)[10] | 572 Blood donors | 0,0 | 2,1 | 0,2 | 2,3 | 17,1 | 78,3 |
| Sánchez | Spain | | | | | | |
| y Col (2003)[6] | 5370 Blood donors | 0,15 | 4,62 | 1,38 | 4,64 | 30.99 | 58,23 |
| De Gobbi | Italy | | | | | | |
| y Col (2004)[8] | 483 with TS≥45% † (483/13.998 Blood donors) | 0,8 | 6,2 | 3,7 | 8,2 | 28,6 | 50,4 |
| Bastos Dias | Brazyl | | | | | | |
| Barbosa | 10 with TS≥45% † | 10,0 | 10,0 | 0,0 | 0,0 | 20,0 | 60,0 |
| y Col[7] | (10/1039 Blood donors) | | | | | | |

*WT: Wild type*

*† Only were genetically evaluates those donors with laboratory alterations*

chooses to be sick, but of course the patient can refuse to accept that his/her blood be used for transfusions. McDonnell et al.[28] reported that most patients voiced their dissatisfaction after knowing that some blood banks didn't use their blood for transfusion. In fact, it has been reported that approximately 0.5% of donors deny their illness so that they can be admitted as blood donors. It is necessary to consider the psychological impact that these patients can suffer when they aren't accepted as donors and the symbolic association of donation with the possibility of saving lives.

Pennings[34] distinguishes between phlebotomy and blood donation. Reasons for phlebotomy may include: health, sales, storage (self-donation), or donation. The reason for the phlebotomy doesn't have to be the same as that for donation. The patient cannot voluntarily chose phlebotomy, but can donate blood voluntarily. A trend in favor of an altruistic motivation both for phlebotomy and donation is presently observed.

Finally, some people underestimate the pain of the venopuncture, the time devoted to the whole process, etc., in the patient that due to his/her illness has to undergo this procedure. However, if this doesn't have any value, then the same point of view could be applied to an organ donor donating after death, because this doesn't imply any sacrifice for the donor. ■

## Referencias


1. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis. Bioch Bioph Acta 2006 (1763):700-710.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, Mcclelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolf RK. . A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with Hereditary Haemocromatosis. Nat Genet 1996;13(4):399-408.
3. Lucotte G, Dieterlen F: A European Allele Map of the C282Y Mutation of Hemochromatosis: Celtic versus Viking Origin of the mutation?. Blood Cells Mol Dis 2003;31(2):262-267.
4. Steinberg KK, Gogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA, Grummer-Strawn LM, Samson EJ, Khoury MJ, Gallagher ML. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the Hemochromatosis (HFE) gen in the United States. JAMA 2001;285 (17):2216-2222.
5. Velati C, Piperno A, Fargion S, et al. Prevalence of idiopathic haemochromatosis in Italy: study of 1201 blood donors. Haematologica 1990;75:309-12.
6. Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Brugera M, Ascaso C, Oliva R. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. J of Hepatology 2003 (38):745-750.
7. Bastos Dias Barbosa K, Meirelles de Souza A, Fonseca Chebli J, Proietti F, Portes Meirelles R, Leite de Souza J. Hereditary Hemochromatosis Population Screening based on phenotype in Brazilian blood donors. J Clin Gastroenterolol 2005;39(5):430-434.
8. De Gobbi M, D´Antico S, Castagno F, Testa D, Merlini R, Bondi A, Camaschella C. Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochtromatosis: a regional experience. Hematologica 2004;89(10):1161-1167.
9. Leggett B, Halliday J, Brown N, Bryant S, Powell L. Prevalence of hemochromatosis amongst asymptomatic. Australians. Br J Haematol 1990; 74:525-30.
10. Bastardo Ana. Hemocromatosis Hereditaria: Prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D en donantes de sangre venezolanos. Trabajo para optar al titulo de Especialista en Hematología, Universidad Central de Venezuela, 2001.
11. Yen AW, Fancher TL, Bowlus Ch L. Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. Am J Med. 2006; (119): 391-399.
12. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi G, garozzo G, Carella M, Majorano N, Totaro A, Gasparini P. The gene TFR2 is mutated in a new type of hemocromatosis mapping to 7q22. Nat Genet 3000 (25):14-15.
13. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe hemochromatosis. Nat Genet 2003(33):21-22.
14. Papanikolaou G, Samuels M, Luswing E, MacDonald M, Franchini P, Dube M, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff C, Radomski C, Pape T, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch T, Ganz T, Hayden M, Goldberg Y. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. Nat Genet 2004 (36):77-82.
15. Montosi G, Donovan A, Totaro C, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, Trenor C, Gasparini P, Andrews N, Pietrangelo A. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. J Clin Invest 2001;108:619-623.
16. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. N Eng J Med 2004; 350:2383-2397.
17. Feder J, Penny D, Irrinki A, Lee V, Lebrón J, Watson N, Tsuchihashi Z, Sigal E, Bjorkman P, Schatzman R. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:1472-1477.
18. Barosi G, Salvaneshi L, Grasso M, Martinetti M, Marchetti M, Bodini U, Reggiani A, D´Agostino F, Nalli G, Degiuli A, De Silvestri A, Arbustini E. High prevalence of a screening-detected, HFE-unrelated, mild idiopathic iron over-load in Northern Italy. Hematologica 2002;87:472-478.
19. Edwards C, Cartwrigth G, Skolnick M, Amos D. Homozygosity for hemochromatosis clinical manifestations. Ann Intern Med 1980;93:519-525.
20. Meryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, McHugh P, Chapman J, Pointon V, Wimhurst K, Livesey K, Tanphaichitr V, Rochette K, Robson K. Digenic inheritance of mutations in HAMO and HFE results in different types of hemochromatosis. Hum Mol Genet 2003(12):2241-2247.
21. Edwards C, Griffen L, Goldgar D, Drummond C, Skolnick M, Kushner J. Prevalence of hemochromatosis among 11.065 presumably healthy blood donors. N Eng J Med 1988;318 (21): 1355-1362.
22. Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology 2001; 33(5):1321-1328.
23. Andersen R, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H. Nordest-gaard B. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. Blood 2004;103(8): 2914-2919.
24. Shi P, Ness P. Two unit red cell apheresis and its potential advantages over traditional whole-blood donation. Transfusion 1999;39:218-25.
25. Leitman S, Browning YYY, Mason G, Klein H, Conry-Cantilena C, Bolan Ch. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. Transfusion 2003;43:1538-1544.
26. Bolan CD, Cantilena CC, Mason G, Rouaul T, Leitman S. VCM as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. Transfusion 2001;41:819-27.
27. Barton J, Grindon A, Barton N, Bertoni L. Hemochromatosis probands as blood donors. Transfusion 1999;39: 578-585.
28. McDonnell SM, Grindon B, Preston J, Barton J, Edwards C, Adams P. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. Transfusion 1999; 39:651-656.
29. Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation and Hereditary Hemochromatosis. Transfusion Medicine Reviews 2001;15(2):136-146.
30. Voelker R. Hemochromatosis patients are untapped source of blood as war, shortages loom. JAMA 2003;289; 1364-6.
31. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Variances for Blood Collection from individuals with Hereditary Hemochromatosis. http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm
32. Tan L, Khan M, Hawk III J, for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. Transfusion 1999;39: 1018-1026.
33. Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J, McCurdy PR, Glynn SA, Williams AE, Gilcher R for the retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). Prevalence, donation practices and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. JAMA 2001;26: 1475-1481.
34. Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. J Med Ethics 2005;31:69-72.

# Becas de matriculación para cursos de la SETS

➜ La Sociedad Española de Transfusión Sanguínea fue creada en 1988. Entre sus objetivos cabe destacar la participación en la formación de los profesionales de los distintos aspectos de la Medicina Transfusional. Por este motivo, la SETS organiza constantemente cursos de formación con carácter multidisciplinar. Se han habilitado dos becas de matriculación gratuita por curso, con el ánimo de promover la formación a todos los niveles.

### Condiciones de solicitud

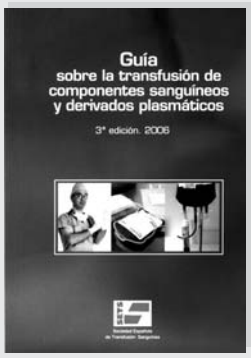
- Las becas de matriculación están dirigidas a los socios de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea.
- La solicitud de beca de matriculación deberá estar realizarse al menos con veinte días de antelación del curso a realizar.
- Se ofertarán dos becas de matriculación por cada curso.
- Es necesario estar al día en el pago de la cuota anual.
- La cobertura de la beca es sólo para los gastos de matriculación. El interesado deberá pagar los gastos de desplazamiento y alojamiento.
- Las solicitudes para las becas de formación constarán de: datos personales, y breve currículum vitae (máximo dos folios).
- Se acompañarán de una breve descripción de su puesto de trabajo y de los beneficios profesionales que tendrá la realización de dicho curso.
- Las solicitudes deben dirigirse a laSecretaria de la SETS, bien por:
  - correo postal (Apto. de correos 40078; 28080 Madrid) o por mail: s.e.t.s@terra.es .

### Selección de candidatos

- La selección será realizada por una Comisión Científica designada por la Junta de la SETS, valorando los dos mejores candidatos de entre todas las solicitudes.
- La resolución se transmitirá directamente a los solicitantes y a los coordinadores del curso. ■

## ➜ LIBROS. Descarga PDF desde la web de la SETS (www.sets.es)

- Estándares Acreditación en Transfusión Sanguínea.
- Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos.
- Guía práctica de cuidados enfermeros en el donante de hemocomponentes.



# 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 prensal 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.

# 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 2007

- **XVII Congreso Regional Europeo de la ISBT y Congreso Nacional de la SETS**
  23-27 Junio 2007
  Madrid, España
  isbt.madrid@eurocongress.com
  www.isbt-web.org/madrid

- **XXIst. Congreso de la ISTH**
  6-12 Julio de 2007
  Ginebra, Suiza
  isth2007@mci-group.com

- **22nd Congress of the International Congress for Forensic Genetics (ISFG)**
  21-25 Agosto de 2007
  Copenhague. Dinamarca
  info@welcomehome.dk
  www.isfg2007.org

- **IV Congreso Peruano de Medicina Transfusional**
  13-15 Septiembre de 2007
  Lima, Perú
  sociedad.hemoperu@gmail.com
  www.hemoperu.org

- **XI Congreso Argentino de Medicina Transfusional y Simposio internacional de Sangre de Cordón Umbilical**
  19-21 Septiembre de 2007
  Buenos Aires, Argentina
  www.aahi.org.ar/2007/xi_congreso/index.htm

Todos los asociados que deseen ver publicados en la Agenda los eventos que organicen o tengan noticia de ellos, se ruega comunicarlo a 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