TRANSFUSIÓN

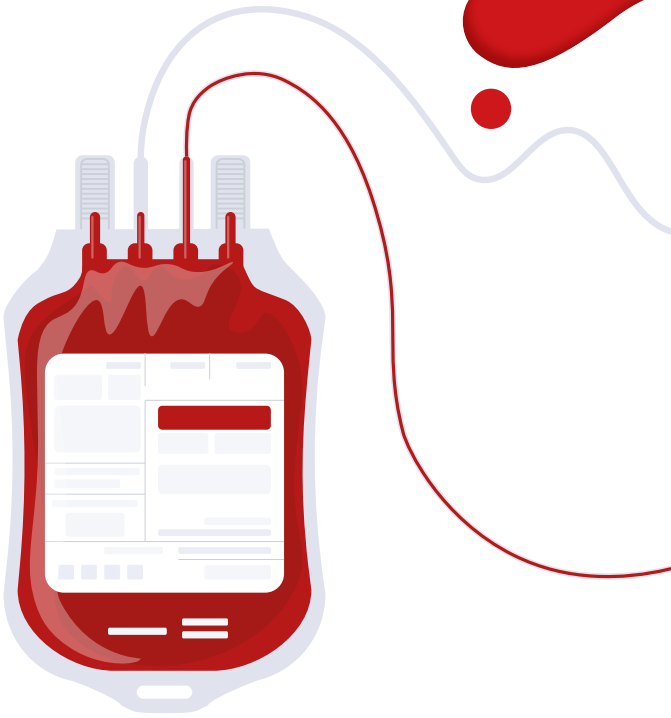
EN SITUACIONES ESPECIALES

COORDINADORES

Dr. Enric Contreras
Dra. Carmen Fernández
Dr. Joan R. Grifols

AUTORES

Dra. Virginia Callao
Dr. Enric Contreras
Dra. Carmen Fernández
Dr. José Manuel García Gala
Dr. Joan R. Grifols
Dra. Ana Millán
Dr. Eduardo Muñiz
Dr. Arturo Pereira
Dra. Cristina Sanz
Dr. Julián Sevilla



SETS
Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular

© del texto: los autores
© de la edición: Ambos Marketing Services. S.L., octubre de 2021

C/ Rosselló, 335, bajos. 08037 Barcelona
Telf.: 93 208 05 52 • Correo electrónico: info@ambosmarketing.com

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

ISBN: 978-84-123835-1-5

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción a la medicina transfusional. Transfusión de hematíes 5
Dr. Joan R. Grifols

2. Patient blood management 25
Dr. Enric Contreras Barbeta

3. Transfusión de plaquetas y plasma 39
Dra. Cristina Chantal Sanz Marcelo

4. Manejo del sangrado en el paciente anticoagulado y antiagregado 53
Dra. Anna Millán

5. Transfusión en el paciente pediátrico 87
Dra. Eva Gálvez de la Villa, Dr. Julián Sevilla

6. Transfusión en la mujer en edad fértil y en la gestación 115
Dra. Carmen Fernández Álvarez

7. Transfusión en el anciano y cardiopatía 141
Dr. José Maria García Gala

8. Transfusión en el paciente inmunodeprimido y en el trasplante de órganos y tejidos 151
Dr. Arturo Pereira Saavedra

9. Actitud transfusional en la hemorragia masiva 163
Dr. Enric Contreras Barbeta

10. La transfusión en el paciente con anticuerpos irregulares positivos 181
Dra. Virginia Callao Molina

INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA TRANSFUSIONAL. TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

Dr. Joan R. Grifols
Jefe de Servicio. Banc de Sang i Teixits.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

ÍNDICE

1. Desarrollo histórico, modelo de organizaciones y aspectos legales.

2. Modelos de organización.

3. Estructura y aspectos legales de la transfusión de sangre y servicios de transfusión modernos.

4. ¿Conocemos realmente a los pacientes que transfundimos?.

5. Epidemiología de la transfusión.

6. Indicaciones a la transfusión de hematíes.

7. Transfusión restrictiva versus liberal.

8. Rechazo a la transfusión.

9. Bibliografía.

1. DESARROLLO HISTÓRICO, MODELO DE ORGANIZACIONES Y ASPECTOS LEGALES

Desde la Segunda Guerra Mundial, cuando la transfusión se empezó a utilizar para el tratamiento agudo del trauma, el uso de la sangre, plaquetas, plasma fresco congelado o el crioprecipitado se han convertido en esenciales en el soporte de la hemorragia asociada a éste o a la cirugía, las enfermedades neoplásicas, los trastornos hematológicos o las enfermedades sistémicas. La transfusión sanguínea es una práctica habitual en los servicios de salud modernos. Los médicos la prescribimos habitualmente en muchas situaciones clínicas por los beneficios que dicha terapia puede comportar para el paciente, sin embargo, no siempre consideramos si esta utilización es la más adecuada y ajustada a las necesidades de cada uno de ellos para así prescribir los componentes de la forma más eficiente y segura posible.

La transfusión de componentes sanguíneos es una parte esencial de los servicios de salud modernos, así como un pilar fundamental en el soporte para el bienestar de muchos pacientes ya que incide directamente en su supervivencia y calidad de vida[1]. La transfusión es uno de los procedimientos médicos más comunes que se realizan en el mundo desarrollado, pero, lamentablemente, se estima que alrededor del 80% de la población tiene acceso a sólo el 20% del suministro de sangre[2]. Dentro de los *afortunados 20%* que tienen acceso al 80% de los componentes sanguíneos se detecta una apreciable diferencia en ratios de uso por habitante, seguramente condicionados por la disponibilidad de componentes sanguíneos y también por el consumo derivado de estrategias terapéuticas que están muy implantadas en el mundo occidental y poco en el resto del planeta, como los regímenes de altas dosis de quimioterapia para el tratamiento de hemopatías malignas y tumores sólidos, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el trasplante de órganos sólidos, la cirugía mayor, la atención al paciente politraumatizado o el manejo de la hemorragia masiva.

La medicina transfusional se encarga del tratamiento de apoyo de diferentes patologías mediante el uso de la sangre o de sus componentes. Por lo tanto, la transfusión de éstos de una manera eficiente, segura y eficaz es esencial. Con el fin de asegurarse que esto se lleva a cabo se han diseñado estructuras organizativas para definir y garantizar la calidad, manteniendo también la uniformidad de los requisitos mínimos y cada uno de los puntos de la cadena transfusional. En consecuencia, es necesaria la existencia de un marco jurídico adecuado, así como organizaciones, reglamentos o normas que deben cumplir los propios profesionales.

Las organizaciones encargadas de proveer componentes sanguíneos son fundamentales para definir y asegurar la calidad de los procedimientos manteniendo al mismo tiempo la uniformidad de los requisitos mínimos y cada uno de los puntos de seguridad de la cadena transfusional para así, garantizar su correcto desarrollo y unos resultados óptimos de la actividad transfusional. Así pues, es esencial conocer la composición, funciones y relaciones entre las partes que conforman los Centros y los Servicios de Transfusión, organizaciones que fundamentarán la red transfusional de un país.

2. MODELOS DE ORGANIZACIÓN

Definimos el término organizar como aquel convenio sistemático entre personas para lograr propósitos específicos. Entendemos como modelo de organización la creación de una estructura con las jerarquías necesarias y las agrupaciones de actividades pertinentes con el fin de hacerlas

lo más simples y eficaces posibles para lograr metas u objetivos mediante la utilización de unos recursos y la gestión del talento humano que las integran. Toda organización está formada por subsistemas interrelacionados con funciones específicas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un conjunto de estrategias integradas para promover la seguridad en la administración de componentes sanguíneos y minimizar los posibles riesgos asociados con la transfusión[3]. Destacamos:

- El establecimiento de organizaciones encargadas de gestionar/coordinar la transfusión con sistemas de calidad en todas sus áreas.
- La donación voluntaria, altruista y no remunerada de la sangre o sus componentes.
- El estudio de todas las donaciones frente a agentes infecciosos transmisibles así como la implementación de buenas prácticas de laboratorio en todos los aspectos de la tipificación de la sangre, pruebas de compatibilidad, preparación de componentes, almacenamiento, distribución y transporte de los componentes sanguíneos.
- Reducción de las transfusiones innecesarias.

Actualmente, la transfusión de componentes sanguíneos y los diferentes modelos transfusionales u organizaciones existentes que las gestionan son el resultado del trabajo y dedicación de muchos de nuestros predecesores en este campo.

3. ESTRUCTURA Y ASPECTOS LEGALES DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y SERVICIOS DE TRANSFUSIÓN MODERNOS

La transfusión de cualquier componente sanguíneo es, por definición en términos legales, una intervención en el ámbito de la sanidad, entendiéndose como tal cualquier actuación realizada con finalidades preventivas, diagnósticas, terapéuticas, rehabilitadoras o de investigación. Así pues dicha intervención profesional debe respetar el conjunto de derechos y obligaciones referidos al paciente.

La donación y la transfusión son unas de las actividades más normativizadas y estandarizadas en el ámbito asistencial. Parte de esta normativización surge en un contexto en que la protección al donante y al paciente se considera fundamental.

Los diferentes estados de la Unión Europea (UE) han realizado en el transcurso de los últimos años esfuerzos para armonizar tanto la donación de sangre como la práctica transfusional en todos los países miembros (considerando que homogeneizar y armonizar un territorio de casi 4 millones de Km^2 con 446'6 millones habitantes puede ser ciertamente difícil) incorporando además elementos de gestión de la calidad para los Centros y Servicios de Transfusión.

Los campos legislativos más destacables en la manipulación o uso de los componentes sanguíneos incluyen:

- extracción
- análisis
- fraccionamiento
- almacenamiento
- distribución y transporte
- calidad y seguridad

Por todo ello, el 08/02/2003 se publicó la Directiva UE 2002/98/CE del Parlamento Europeo y el Consejo de Europa que establecía los estándares de calidad y seguridad para la recolección, análisis, fraccionamiento, almacenamiento y distribución de los componentes sanguíneos. Documento marco de obligado cumplimiento por los estados miembros en la que además de fijar a la donación voluntaria, altruista y no remunerada como fuente de obtención de los diferentes componentes sanguíneos trataba de armonizar y homogeneizar las diferentes prácticas transfusionales realizadas por los estados y conseguir, mediante la transposición de esta directiva de obligado cumplimiento al marco legislativo a cada uno de ellos, la autosuficiencia en sangre y otros componentes sanguíneos.

Esta Directiva pretende establecer unos estándares mínimos para cada estado miembro:

- Cada estado debe aplicar esta Directiva a su propia legislación.
- Cada gobierno regional debe adaptar su propia legislación a la legislación nacional existente.

La función de esta Directiva es:

- Regular los centros de obtención de componentes sanguíneos.
  – Extracción, análisis, fraccionamiento, almacenamiento y distribución de componentes sanguíneos para uso transfusional.
- Regular los centros de plasmaféresis.
- Regular hasta cierto grado los Servicios de Transfusión.
  – Capacitación del personal, sistema de calidad, documentación, trazabilidad, notificación de incidentes relacionados con la transfusión, transporte y distribución de componentes sanguíneos, protección y confidencialidad de datos.
- No aplica ni a la utilización de los componentes sanguíneos ni a las buenas prácticas transfusionales relacionadas con la transfusión.
  – Cada Servicio de Transfusión debe establecerlas.

La Directiva 2002/98/CE distingue:

- Centros de Transfusión.

Organizaciones autorizadas por los gobiernos o las autoridades sanitarias competentes, localizadas o no en un entorno hospitalario y autorizado a recolectar, analizar, fraccionar, almacenar y distribuir componentes sanguíneos.

- Servicios de Transfusión.

Organizaciones autorizadas por el gobierno o las autoridades sanitarias competentes, localizadas en el entorno hospitalario y a las que se permite la transfusión de componentes sanguíneos siempre supervisados por un Centro de Transfusión.

Cada país miembro de la UE disponía de un plazo límite para transponer dicha Directiva europea a sus respectivas legislaciones nacionales. Así, los diferentes países de la UE disponen de legislación específica donde se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, desarrolladas en muchos casos, mediante una serie de órdenes ministeriales.

La normativa legal existente a nivel nacional referente a la regulación de la donación y la transfusión suele agruparse en cuatro grandes grupos:

- Estructura de los establecimientos transfusionales.
- Criterios de selección de los donantes y preparación de componentes sanguíneos.
- Determinación de marcadores serológicos infecciosos.
- Seguridad transfusional y efectos adversos.

Existe en la legislación propia nacional de los países miembros el desarrollo de los puntos mencionados anteriormente.

En consonancia con la Directiva 2002/98/CE en la que se apuesta por un sistema común de autorización para todos los Estados, con el fin de alcanzar las garantías mínimas de seguridad y calidad, se constituyen las Redes nacionales de centros y servicios de transfusión.

4. ¿CONOCEMOS REALMENTE A LOS PACIENTES QUE TRANSFUNDIMOS?

Desde el año 2003 la transfusión sanguínea ya es el procedimiento terapéutico más comúnmente realizado en pacientes hospitalizados. En el año 2009 un 10% de los pacientes ingresados en un centro hospitalario eran transfundidos[4]. A pesar del riesgo potencial de transfundir innecesariamente a un número determinado de pacientes, la terapia transfusional se estima que ha ahorrado más de mil millones de vidas en todo el mundo desde mediados del siglo XX representando uno de los mayores logros en la atención médica al paciente a lo largo de la historia.

A pesar de ello los patrones de uso de los componentes sanguíneos cambian constantemente[5]:

- Evolución de las prácticas médicas y quirúrgicas.
- Aparición de nuevos fármacos o técnicas de ahorro de sangre.
- Una mejor percepción de los riesgos de la transfusión por parte de los prescriptores.
- Los esfuerzos en el seguimiento y el control en el uso de los componentes sanguíneos.

El envejecimiento de la población en los países desarrollados está incrementando la transfusión de componentes sanguíneos pues más del 50% de éstos son utilizados en pacientes mayores de 65 años y, aquellos con edades comprendidas entre 70 y 74 años, son los de mayor consumo[6]. Los cambios demográficos poblacionales previstos para el futuro evidencian uno de los mayores crecimientos de la historia de las personas de edad avanzada (mayores de 65 años) y de ancianos (mayores de 85 años). Se estima que en el año 2030 un 25% de la población será mayor de 65 años (12,5% en el año 2010). Según diferentes estudios epidemiológicos de la transfusión este segmento poblacional genera el 34% de todas las hospitalizaciones y representa un 60% de todos los episodios transfusionales[7].

Además, a pesar de la disminución evidenciada en el uso de la sangre en el ámbito quirúrgico durante esta última década, no se han constatado cambios relevantes en su uso a nivel médico siendo los pacientes onco- hematológicos (46%) y aquellos con hemorragia gastrointestinal (17%) los que presentan mayor consumo. El incremento del número de pacientes transfundidos afecta directamente a los Servicios de Transfusión de una forma cuantitativa y cualitativa[8, 9].

Si a lo anteriormente citado añadimos una disminución de los índices de donación, en los próximos 20 años podremos encontrarnos, si no hay cambios importantes en la práctica asistencial, con dificultades para disponer de una autosuficiencia en componentes sanguíneos. Urge por tanto la instauración de políticas y directrices de gestión basadas en la evidencia y focalizadas en el paciente con el objetivo de delimitar de forma clara las indicaciones sobre el uso de los componentes y detectar y reducir en lo posible aquellas situaciones que comporten una mala indicación o un uso inadecuado de éstos potenciando en lo posible aquellas terapias alternativas encaminadas a mejorar la anemia y las coagulopatías que puedan padecer los pacientes[10].

Existen estudios que demuestran que del 25% al 40% o incluso más transfusiones de glóbulos rojos administradas en Estados Unidos podrían ser innecesarias, por el contrario, en otros ámbitos donde se ha auditado el uso de los componentes sanguíneos se evidencia que un 85% de las unidades de sangre son correctamente prescritas. Al mismo tiempo se ha evidenciado una marcada variabilidad en la indicación transfusional en pacientes con diagnósticos similares o incluso idénticos justificando en parte dichas argumentaciones referentes a un uso injustificado[11].

A pesar de la disminución en el uso de componentes sanguíneos en el ámbito quirúrgico existe mucho trabajo por realizar para optimizar los recursos sanguíneos disponibles. Su uso en exceso y el mal control de las caducidades debería limitarse mientras que la infrautilización o su retraso en la administración evitarse. Por todo ello es necesaria una mejora en la formación de los profesionales.

El principal objetivo de la transfusión de cualquier componente sanguíneo es el tratamiento de procesos específicos que requieran de éstos siempre que no puedan ser substituidos por otras alternativas. A pesar de que unas de las máximas en la indicación de la transfusión es de que *cuanto menos mejor* una correcta indicación se fundamenta en el mantener/aumentar la oxigenación tisular, la reposición de una pérdida hemática, la normalización de los trastornos de la coagulación y, en ciertas ocasiones, el aporte de ciertos hemoderivados como la albúmina o las inmunoglobulinas[12].

Históricamente muchos estudios sobre la indicación transfusional se han centrado en el análisis comparativo de prácticas transfusionales liberales versus conservadoras focalizándose por lo general en la clásica cuestión del número de unidades a transfundir sin considerar las características de los pacientes, especialmente su edad y presencia de comorbilidades. La decisión de cuando transfundir, más que en la evidencia clínica, se ampara muchas veces en unos niveles de hemoglobina o hematocrito inferiores a unos dinteles preestablecidos, un marco normativo muy restrictivo y punitivo, un miedo del prescriptor a posibles reclamaciones o un exceso en las expectativas creadas en la sociedad caso de tener que ser transfundida[13]. A pesar de estas limitaciones, es fundamental el uso racional de los componentes sanguíneos mediante una correcta indicación transfusional[14].

Ante la falta de unos criterios más uniformes, serán las guías de consenso el único elemento en el que el prescriptor podrá fundamentar su decisión. Está descrito que el uso de dichas guías pueden reducir un 10% de los componentes sanguíneos no indicados correctamente. Las decisiones transfusionales deben considerar las características individuales de los pacientes incluyendo entre otros, los parámetros anteriormente citados, su peso volumen sanguíneo y comorbilidades, estimando así el beneficio/riesgo específico que comporta el administrar un componente sanguíneo. La decisión de transfundir es demasiado compleja e importante para fundamentarse en sólo unos números y debe sopesar los riesgos y beneficios asociados a la transfusión contra aquellos asociados con la anemia[15].

La seguridad de cualquier acto transfusional debería basarse en:

- Correcta indicación de la transfusión.
- Selección del componente sanguíneo más idóneo según las necesidades del paciente.
- Correcta dosificación del componente indicado.

La decisión de transfundir un componente sanguíneo no es exclusivamente analítica, es imprescindible una correcta evaluación del contexto clínico en el que se encuentra el paciente para evaluar, riesgo/beneficio aportado, la idoneidad o no de dicha indicación[16]. Por ello, es recomendable que dichas prescripciones se fundamenten en guías nacionales o protocolos hospitalarios específicos para el uso clínico de la sangre considerando siempre las necesidades individuales del paciente. A pesar de ello, la decisión final de transfundir será siempre a criterio clínico.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TRANSFUSIÓN

Los estudios epidemiológicos sobre la transfusión nos permiten responder a tres preguntas aparentemente sencillas, pero de una importancia trascendental:

- ¿Quien recibe sangre?
- ¿Quién prescribe la transfusión?
- ¿Por qué se transfunden componentes sanguíneos?

Las respuestas a estas tres preguntas aportan unos conocimientos muy importantes que nos permiten clarificar aspectos fundamentales relacionados con la transfusión de componentes sanguíneos, entre los que destacan[17]:

- Conocer la utilización de los componentes sanguíneos bajo determinadas condiciones clínicas, diagnósticas o terapéuticas.
- Los estudios epidemiológicos podrían mejorar la utilización de los recursos transfusionales.
- Determinar de forma detallada el perfil, características demográficas y clínicas de los receptores de sangre.
- Facilitar la predicción a largo plazo de las necesidades de transfusión de sangre.
- Ser referencia con otros servicios de transfusión con el fin de lograr un uso más adecuado de los recursos disponibles.
- Mejorar la predicción futura de las necesidades transfusionales para caracterizar mejor el impacto en la salud pública de la transfusión
- Determinar la tipología de productos que reciben los pacientes transfundidos identificando aquellas prácticas transfusionales susceptibles de mejora.

Uno de los estudios epidemiológicos más recientes e importantes sobre la transfusión sanguínea realizado por Bosch et al[18] analizando más de 8.000 pacientes transfundidos por más de 100 Servicios de Transfusión constató que más de la mitad de los componentes sanguíneos se administraban a receptores mayores de 71 años y casi una cuarta parte a pacientes de edades superiores a los 80 años. La mayoría de los pacientes transfundidos eran adultos con un ligero predominio de los varones (52%), representando el paciente pediátrico (menores de 15 años) el 5.4% de los pacientes transfundidos.

Los pacientes que sólo reciben plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas (PLT) sin glóbulos rojos (eritrocitos) representaban menos del 7% de todos los receptores de sangre. Por lo tanto, deberíamos preguntarnos si estamos enfocando correctamente las medidas de seguridad (principalmente la inactivación) a componentes sanguíneos que sólo representan el 19% de la totalidad de los componentes transfundidos.

La tasa de incidencia de transfusión de hematíes (35u / 1000 personas-año) fue menor que en la mayoría de los países europeos, posiblemente debido a diferencias en las prácticas de transfusión. Las enfermedades de la sangre (26%) y los tumores (20,5%) representan casi el 50% del total de la transfusión de glóbulos rojos. Además, el 58% de las transfusiones de hematíes estaban asociadas a la práctica de un procedimiento diagnóstico o terapéutico. Las características demográficas y clínicas de los receptores de hematíes anticipan que el potencial de ahorro de sangre es muy limitada debido a que las técnicas de recuperación sanguínea han demostrado mayor potencial en el paciente joven o de mediana edad sometidos a cirugía electiva y la realidad nos muestra que el perfil general de nuestros pacientes no suele cumplir con estos requisitos.

La tasa de incidencia de transfusión de PFC (6 u / 1000 personas-año) fue mayor que en otros países europeos, pero las comparaciones se complican aún más por la heterogeneidad de los productos de plasma existentes. En un 90,1% de las transfusiones de PFC éste tenía un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo asociado. Más del 40% de todos los PFC transfundidos se utilizaron en hemorragia aguda y más del 80% de las transfusiones estaban relacionadas con algún procedimiento diagnóstico o terapéutico. También se constató que los procedimientos de recambio plasmático para tratar la Púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico consumían el 10% del total del plasma.

La tasa de incidencia de transfusión de plaquetas (3 dosis / 1.000 personas-año) fue comparable a la encontrada en otros países europeos. Las enfermedades hematológicas y neoplasias representan casi el 75% de las plaquetas transfundidas. El 67% de las transfusiones se realizaron de forma profiláctica en pacientes con trombocitopenia. El alto uso de plaquetas para la profilaxis de la hemorragia espontánea en pacientes onco-hematológicos exige esfuerzos para optimizar dicho consumo.

Los estudios epidemiológicos siguen siendo una fotografía de la transfusión de componentes sanguíneos. Sería necesario repetir estos estudios transversales para tener una visión dinámica de la utilización de éstos capturar las tendencias más relevantes. Por otra parte sería necesario evaluar la idoneidad de la indicación transfusional para mejorar la práctica transfusional. La transfusión es prescrita por casi todos los especialistas médicos y quirúrgicos, pero todavía tenemos que aprender un poco más acerca de cómo los pacientes podrían beneficiarse más de ella.

6. INDICACIONES A LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

6.1. Aspectos generales

Se puede afirmar que la razón primordial para realizar una transfusión de hematíes es la de mantener o incrementar la capacidad de transporte de oxigeno a los tejidos. En un concepto más amplio podríamos afirmar que la transfusión está indicada para evitar la hipoxia tisular.

Una unidad de concentrado de hematíes tiene un hematocrito resultante de un 55%, con un contenido de Hemoglobina (Hb) superior a los 40g y un volumen aproximado de 280±50mL. Deben ser almacenados entre 2-6ºC y su viabilidad, dependiendo de la solución anticoagulante y conservante utilizada, oscila entre 21-42 días.

La administración de una unidad a un paciente elevará, como media la Hb, en unos 0,8 g/dL en un varón de 70 kg. La recuperación real puede ser valorada a partir de los 15 minutos de finalizar la transfusión determinando la Hb al receptor. Su administración debe realizarse mediante equipos de infusión específicos, provistos de un filtro de 170-200 micrones, en un intervalo de tiempo de unos 90 minutos[19].

Durante mucho tiempo se han intentado formular unas pautas para una correcta indicación de la transfusión de concentrado de hematíes. Todavía existen entre muchos prescriptores "reglas" o "indicaciones", no fundamentadas en ninguna evidencia clínica, entre otras, por ejemplo, la del "10/30" estipulaba que la hemoglobina de los pacientes quirúrgicos debía mantenerse superior o igual a 10gr/dL o en su caso el hematocrito superior al 30%. Todo ello es obvio que en nuestro contexto es inadmisible y solo debemos ajustarnos a aquellas indicaciones que a pesar de estar en un debate continuo entre los profesionales incorporen elementos como un mayor entendimiento de la fisiología del transporte de oxígeno, un mejor conocimiento de la anemia y la isquemia o métodos para cuantificar con mayor precisión aquellos parámetros fisiológicos de uso rutinario en la práctica clínica capaces de anticipar la isquemia.

Una buena práctica clínica establece que una correcta indicación transfusional no debe fundamentarse solamente en cifras (nivel de hemoglobina, hematocrito, etc.). Debería considerarse el contexto clínico en el que se encuentra el paciente, la disponibilidad de terapias alternativas y las preferencias del propio paciente[20]. Todo ello no significa que las indicaciones existentes en múltiples guías carezcan de valor, sino que reflejan pautas generales aplicadas a una mayoría de pacientes en la mayoría de las situaciones. Una limitación importante de estas indicaciones es que se fundamentan en el nivel de hemoglobina como activador de la transfusión. La hemoglobina es una medida de la capacidad de transporte de oxígeno por parte de los hematíes pero no refleja ni el suministro de oxígeno ni el nivel de oxigenación tisular.

La medición directa de la oxigenación tisular utilizando métodos no invasivos o marcadores plasmáticos, como el déficit de base, el lactato u otros biomarcadores, junto con la medición del nivel de hemoglobina proporcionará en un futuro una indicación de transfusión de hematíes clínicamente más relevante.

Las guías de práctica clínica son la base para facilitar a los facultativos y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención médica adecuada para circunstancias clínicas específicas. Existe una creciente bibliografía sobre los mejores enfoques para desarrollar buenas pautas de práctica clínica. Uno de los sistemas más usados es la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), con el objeto de introducir recomendaciones fundadas en la Medicina Basada en la Evidencia. El método GRADE es un sistema de asignación de recomendaciones en función de la fortaleza de la evidencia aportada por los estudios científicos. Este enfoque proporciona una uniformidad para llegar a las recomendaciones y hacerlas clínicamente relevantes.

Una de las guías de indicación a la transfusión más seguidas es la del College of American Pathologists (CAP), en ella los criterios de indicación se centran en las condiciones de la anemia aguda (quirúrgica y no quirúrgica) y crónica del paciente. Aquellos con anemia aguda, los principales

factores a considerar al valorar la correcta indicación son los niveles de hemoglobina (Hb) antes de la pérdida sanguínea, el grado de dicha pérdida y la presencia de otras afecciones médicas que puedan afectar negativamente la tolerancia a la anemia. Según estas consideraciones, la transfusión de hematíes casi siempre estaría indicada si la Hb<6g/dL, y rara vez si la Hb>10g/dL.

Para los pacientes con Hb 6-10 g/dL, la decisión dependería del grado de la pérdida de sangre, la enfermedad cardíaca subyacente y el estado clínico general. Según la magnitud de la pérdida sanguínea, los pacientes previamente sanos no suelen necesitar transfusiones cuando la pérdida supone hasta un 30-40% de su volemia debiéndose reemplazar dicho volumen utilizando cristaloides y coloides. Por contra, los pacientes con enfermedad subyacente pueden ser más susceptibles y necesitar transfusión de hematíes a volúmenes más pequeños de pérdida sanguínea, según el nivel de Hb y la naturaleza de sus comorbilidades subyacentes. Una pérdida aguda de más del 40% del volumen total de sangre generalmente indica la necesidad de transfundir en casi todos los pacientes.

Las pautas del CAP establecen que, idealmente, la decisión final de transfundir debería ser en base a los indicadores de oxigenación del tejido periférico. En nuestra práctica diaria y en ausencia de estos parámetros, la atención debe dirigirse hacia los signos y síntomas clínicos, incluida la frecuencia cardíaca y la presión arterial, el nivel de Hb, las comorbilidades, la historia clínica previa y si la hemorragia es activa o está controlada. Debería recalcarse que fundamentar la indicación transfusional basándose en los signos vitales puede ser inadecuada en pacientes anestesiados debido a los efectos de los fármacos utilizados y a la posibilidad de isquemia “silenciosa”.

6.2. Criterios que guían la indicación de transfusión de hematíes

Se puede afirmar que la razón primordial para realizar una transfusión de hematíes es la de mantener o incrementar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos. La transfusión está indicada para evitar la hipoxia tisular.

Una correcta indicación transfusional se fundamenta en:

- Elección del componente sanguíneo idóneo.
- Pauta de administración acorde a las necesidades del paciente.
- Cantidad específica a administrar.
- Condiciones particulares para disminuir en lo posible los efectos adversos que pudieran derivarse de la transfusión.

Las directrices publicadas más recientemente por parte de muchas sociedades científicas, fundamentadas en la revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios que evalúan los umbrales de transfusión, recomiendan adherirse a estrategias de transfusión restrictiva y considerar la transfusión cuando la Hb es de 7 a 8 g/dL en pacientes hospitalizados y estables. Esta fuerte recomendación se basa en la evidencia de alta calidad de los ensayos clínicos que comparan los resultados en estrategias de transfusión liberales versus restrictivas en esta población de pacientes. También se recomienda una estrategia de transfusión restrictiva para los pacientes.

Con enfermedad cardiovascular preexistente, la transfusión debe considerarse cuando los niveles de Hb son 8 g/dL o frente a síntomas como dolor torácico, hipotensión ortostática, taquicardia que no responden a la reanimación con líquidos o insuficiencia cardíaca congestiva. Esta recomendación débil se basa en pruebas de calidad moderada debido a los datos limitados de los ensayos

clínicos que se dirigen directamente a esta población de pacientes. Existen guías de práctica clínica adicionales que especifican objetivos de Hb para pacientes de cuidados críticos con afecciones que incluyen sepsis, accidente cerebrovascular isquémico y síndrome coronario agudo.

La transfusión de hematíes está indicada en pacientes con hemorragia activa y debe basarse en la evaluación clínica del paciente además de las pruebas de laboratorio. Queda mucho por aprender acerca de la reanimación óptima del paciente con sangrado, y este tema está fuera del alcance de esta revisión. Sin embargo, un estudio reciente que examinó la transfusión en pacientes con sangrado gastrointestinal superior activo mostró mejores resultados en pacientes tratados con estrategias de transfusión restrictiva (7 g/dL).

Se considera que los pacientes estables, sin sangrado, médicos y quirúrgicos, son candidatos para transfusión de hematíes cuando el nivel de Hb es ≤7g/dL. Debería valorarse la indicación transfusional en aquellos pacientes con síndromes coronarios agudos activos con un nivel de Hb ≤8g/dL.

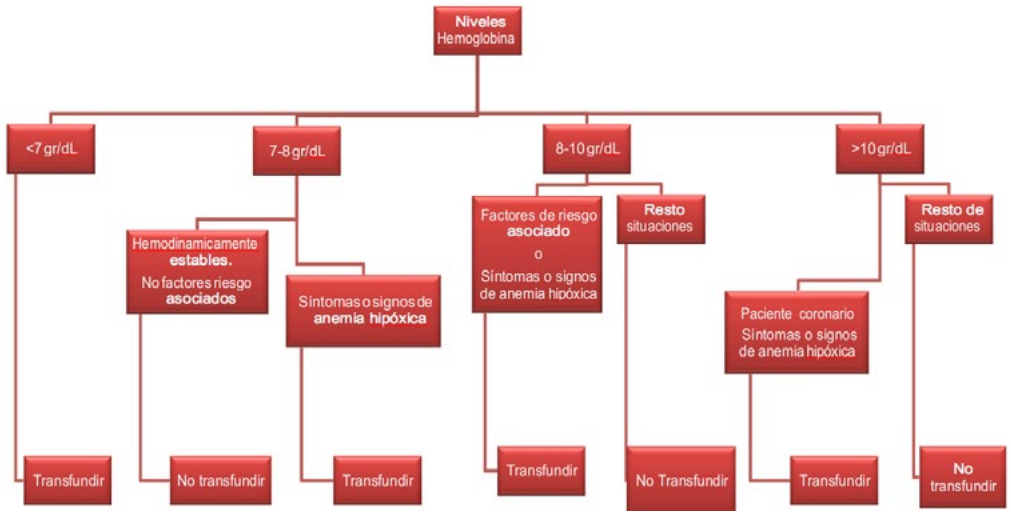
Los pacientes adultos en áreas críticas o quirúrgicos, tratados por procesos sépticos durante las primeras 6 horas de reanimación deberían ser transfundidos con niveles de Hb≤ 10 g/dL. Todas las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes no sangrantes deberían solicitarse como unidades individuales.

6.3. Algoritmo indicación transfusional

6.3.1. Indicaciones a la transfusión en pacientes con hemorragia aguda según niveles de hemoglobina

El abordaje del paciente con hemorragia aguda podría fundamentarse mediante el algoritmo propuesto en la figura 1 en la que en función de los niveles de hemoglobina del paciente se proponen una serie de acciones a realizar.

FIGURA 1. Algoritmo de indicación transfusional según niveles de hemoglobina



6.3.2. Indicaciones a la transfusión en pacientes con anemia crónica

La anemia crónica, al ser de lenta instauración, favorece el desarrollo de los mecanismos de compensación que facilitan una correcta oxigenación tisular. La decisión de administrar o no una transfusión en estos casos se fundamentará en la etiopatogenia de la anemia, la valoración clínica del paciente y los niveles de hemoglobina existentes y siempre se indicará cuando no se disponga de una alternativa terapéutica de igual eficacia y menor riesgo.

7. TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA VERSUS LIBERAL

7.1. Aspectos fisiológicos de la anemia

En el transcurso de la instauración de una anemia progresiva nuestro organismo mantiene el aporte de oxígeno a los tejidos incrementando el gasto cardiaco y aprovechando al máximo la obtención periférica de éste. El aporte de oxígeno es fundamental para mantener la producción energética del organismo mediante la oxidación de la glucosa a dióxido de carbono y agua.

El motivo por el que indicamos una transfusión de hematíes es incrementar la disponibilidad de oxígeno (DO2) para intentar responder a un déficit de oxigenación tisular. La DO2 es el producto del gasto cardiaco y el contenido arterial de oxígeno [DO2 (en ml/min.) = GC (en l/min.) x Ca O2 (en ml/dl de sangre)]. El contenido arterial de oxígeno (Ca O2) es la cantidad total de O2 transportado en la sangre arterial, la suma del oxígeno transportado por la hemoglobina (aproximadamente un 80% del total) y el oxígeno disuelto en el plasma. Por ello el aporte de oxígeno a los tejidos dependerá del gasto cardiaco, la concentración de hemoglobina y la saturación de oxígeno[21].

$$CaO2 = (1{,}34 \times Hb \times SaO2) + (0{,}003 \times PaO2)$$

Donde:

- SaO2 es la saturación en O2 de la sangre arterial (en %).
- 1,34 son los ml de O2 que puede transportar 1 g de Hb cuando está totalmente saturada.
- [Hb] es la concentración de Hb en g/dl.
- PaO2 es la presión parcial de O2 en la sangre arterial (en mmHg).

Si el aporte de O2 disminuye hasta niveles en los cuales los tejidos no disponen de lo suficiente para cubrir sus demandas metabólicas se producirá hipoxia y/o anoxia tisular. La hipoxia tisular podrá ser debida a una isquemia (reducción en el gasto cardiaco o falta de sangre), hipoxia (descenso de la saturación de oxígeno), toxinas (bloqueo de la captación del oxígeno por parte de la hemoglobina) o anemia[22].

En una situación de hemorragia se incrementará fisiológicamente el gasto cardiaco para compensar el bajo contenido arterial de oxígeno a bajas concentraciones de hemoglobina con el objetivo de mantener el aporte tisular de éste. El incremento del gasto cardiaco se conseguirá primero con un incremento de la fuerza inotrópica del músculo cardiaco y seguidamente por un incremento de la frecuencia cardiaca. En situaciones extremas de anemia o hemorragia el aporte de oxígeno se redistribuye para garantizar un aporte de éste a órganos vitales como el corazón o el cerebro[23].

Si al indicar una transfusión lo hacemos con el objetivo de mejorar el déficit de oxigenación tisular, lo que realmente estamos buscando es incrementar el consumo de oxígeno por los tejidos (VO2) donde VO2 = GC x (CaO2-CvO2). Al transfundir hematíes incrementamos la concentración de hemoglobina, y a nivel teórico, también la DO2. Los trabajos publicados coinciden en que la transfusión de hematíes incrementa la DO2., pero con frecuencia esta mayor disponibilidad no se traduce en un mayor consumo de oxígeno por los tejidos (VO2)[24].

7.2. Umbrales transfusionales

Los mecanismos compensatorios, como el aumento del gasto cardíaco o la extracción de oxígeno, permiten que nuestro organismo tolere bien los valores bajos de Hb. Esta capacidad compensatoria se mantiene en gran medida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y también en ancianos. Los estudios aleatorizados prospectivos confirman que los regímenes de transfusión liberales no ofrecen mejores resultados a los pacientes de alto riesgo y que en muchas situaciones provocan daño. Por lo tanto, la evidencia científica exige de forma clara, disponer de umbrales de hemoglobina restrictivos para la transfusión incluso para pacientes de alto riesgo. Actualmente el umbral de hemoglobina mejor analizado que determina la indicación transfusional para pacientes de alto riesgo es <70 g/L[25].

Existe suficiente evidencia científica en la que se sugiere que regímenes liberales de transfusión de hematíes no son beneficiosos sino potencialmente dañinos para los pacientes. En pacientes de alto riesgo, como pacientes de UCI, de edad avanzada con enfermedad arterial coronaria, con hemorragia digestiva alta, con lesión cerebral por trauma o pacientes con shock séptico, umbrales transfusionales de Hb <70 g/L son seguros y disminuyen complicaciones debidas a la transfusión. Este valor se establece como valor de referencia de indicación transfusional en todos los pacientes críticos[26] con la posible excepción en pacientes con un síndrome coronario agudo en el que dicho umbral de hemoglobina se establecería en <80 g/L[27].

7.3. ¿Estrategias transfusionales restrictivas o liberales?

Históricamente muchos estudios sobre la práctica transfusional se basan en pautas de indicación restrictivas vs liberales centradas siempre en la clásica pregunta, ¿cuántas unidades a transfundir son necesarias?, sin considerar en ningún momento las características del paciente, especialmente su edad y la comorbilidad asociada, por lo que centrarse únicamente en umbrales transfusionales de hemoglobina no sería del todo adecuado[28].

En los últimos años hemos mejorado mucho en la comprensión sobre como los efectos de la transfusión sanguínea inciden en la mejoría clínica de los pacientes. Varios ensayos publicados muestran que estrategias de transfusión restrictiva con umbrales de concentración de hemoglobina de 70–80 g/L son seguras[29].Como contrapartida, estos ensayos se han focalizado mayoritariamente en resultados a corto plazo, como la mortalidad a los 30 días y las complicaciones de la infección. Sin embargo, se cree que la transfusión tiene consecuencias a largo plazo relacionadas con cambios en la función inmune por lo que se ha postulado que estos efectos puedan aumentar el riesgo a posteriori de infecciones y/o neoplasias[30].Por lo tanto, la transfusión podría aumentar la tasa de mortalidad a largo plazo al aumentar la frecuencia de estas dos consecuencias. Protocolos más liberales en relación a la política transfusional podrían disminuir las complicaciones cardíacas al

reducir el daño miocárdico clínico o subclínico a corto plazo, al aumentar el suministro de oxígeno al corazón, con posibles consecuencias a largo plazo positivas para la salud.

Si la transfusión restrictiva después de una hemorragia aguda ha demostrado ser segura y eficaz[31], de forma similar, ésta podría tener amplias indicaciones para el uso restrictivo de los hematíes en otras situaciones.

La anemia está directamente relacionada con[32]:

- Mortalidad.
- Morbididad.
- Prolongación de la hospitalización.
- Alteración de la capacidad funcional.
- Alteración de la función cognitiva.
- Afectación de la calidad de vida.

Debido a una falta de seguimiento clínico apropiado es difícil determinar si la transfusión de hematíes restaura la oxigenación tisular. Lo que sí sabemos es que la oxigenación tisular depende del número de hematíes y de la regulación de su flujo en la microcirculación, que los pacientes con niveles de hemoglobina restaurados y hemodinámica estable, aún desarrollan hipoxia tisular y que el control de la microcirculación es fundamental en la restauración de la oxigenación tisular[33].

En los trabajos que concluyen que la transfusión de hematíes no incrementa la VO2, en la mayor parte de los casos, los receptores presentaban concentraciones de hemoglobina pretransfusional superiores a los considerados umbrales transfusionales[34].

Con todo ello, ¿podemos ser más restrictivos en la transfusión o pautas más liberales serían más beneficiosas para los pacientes? Recientes ensayos clínicos aleatorizados abogan por estrategias transfusionales restrictivas con el objeto de minimizar la exposición y riesgos a componentes sanguíneos alogénicos[35]. La transfusión de sangre podría afectar la mortalidad del paciente a largo plazo al incidir en la función inmune y por tanto aumentar el riesgo de infecciones y posibles recurrencias de neoplasias. Estrategias más liberales abogan por disminuir las complicaciones cardiacas al reducir el daño miocárdico, minimizando en el futuro las muertes por enfermedades cardiovasculares[36]. Uno de los estudios más completos sobre el uso de políticas transfusionales restrictivas frente a liberales fue el liderado por Holst en 2015[37].

En el análisis de los datos agrupados de este meta-análisis de 31 estudios aleatorizados con 9.813 pacientes randomizados, se comparó el beneficio/daño de la transfusión de sangre liberal vs restrictiva. No se demostró daño significativo mayor al haber utilizado estrategias restrictivas (sin aumento del riesgo de mortalidad, morbilidad general o infarto agudo de miocardio), aunque, el número de unidades y pacientes transfundidos fue menor comparado con el número de pacientes transfundidos con estrategias transfusionales liberales. La comparación entre estrategias restrictivas vs liberales no mostraba una significancia estadística en relación a la mortalidad, morbidad o infarto de miocardio en los pacientes estudiados. Además, las estrategias restrictivas se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad hospitalaria pero no de la mortalidad a 30 días. El uso de estrategias restrictivas no redujo la recuperación funcional ni la estancia hospitalaria.

Los resultados no se vieron afectados por la inclusión de ensayos de sesgo alto o incierto. Pese a no alcanzarse el tamaño de muestra necesario para analizar la mortalidad o el riesgo de infarto, con las estrategias restrictivas se observó una reducción del riesgo relativo del 15%. La estrategia restrictiva conlleva una reducción en el número de componentes y pacientes transfundidos.

Todavía es discutible si el uso general de los hematíes debe guiarse por una estrategia de transfusión restrictiva o liberal. Los pacientes con enfermedades coronarias, y en particular los pacientes con isquemia cardíaca en curso, pueden requerir un nivel de hemoglobina más alto para mantener el suministro de oxígeno a las células miocárdicas y reducir los mecanismos compensatorios de anemia disminuyendo la demanda de oxígeno miocárdico. Sin embargo, la transfusión de glóbulos rojos podría empeorar el resultado del paciente como resultado de un mayor riesgo de sobrecarga circulatoria y una mayor trombogenicidad con niveles más altos de hematocrito. Los resultados del ensayo FOCUS demostraron que la morbilidad y mortalidad a 60 días después de una cirugía o la incidencia del síndrome coronario no mostraron variación significativa al comparar dos estrategias de transfusión (8 g/dL (o síntomas de anemia) versus 10 g/dL)

7.4. Conclusiones

Hasta la fecha, el análisis de la evidencia científica publicada muestra que la transfusión restrictiva, 70 g/L - 80 g/L, comparada con umbrales más liberales, 90 g/L - 100 g/L, en un amplio rango de los pacientes hospitalizados no afecta negativamente aspectos como la mortalidad a los 30 días, morbilidad cardíaca e infección. Las estrategias transfusionales restrictivas no se asocian con un aumento de los efectos adversos y reducen el riesgo de exposición a la transfusión de hematíes y el número total de unidades transfundidas. Mecanismos como el aumento del gasto cardíaco y la extracción de oxígeno permiten que el organismo tolere bien valores bajos de hemoglobina. Esta capacidad compensatoria se ha demostrado que se mantiene en gran medida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y también en ancianos. Los estudios aleatorizados prospectivos confirman esta conclusión que muestra que los regímenes liberales de transfusión no ofrecen ningún resultado beneficioso a los pacientes de alto riesgo, pero en muchas situaciones pueden provocar efectos adversos colaterales. Por lo tanto, la evidencia científica apunta claramente a umbrales transfusionales restrictivos también para pacientes de alto riesgo. Actualmente, el umbral transfusional mejor investigado para pacientes de alto riesgo es el de <70 g/L. Como conclusión, podríamos afirmar que las estrategias transfusionales restrictivas son seguras en la mayoría de los entornos clínicos[38] mientras que las estrategias liberales no han demostrado que aporten ningún beneficio a los pacientes. A pesar de todo ello, se necesitan de ensayos adicionales de gran tamaño, con un menor riesgo de sesgo (no existen por ejemplo muchos ensayos en pacientes con síndrome coronario agudo), para generar una evidencia firme para establecer las pautas transfusionales en diferentes subgrupos de pacientes.

8. RECHAZO A LA TRANSFUSIÓN

Hay que partir de la base de que el ciudadano enfermo, aunque esté en un estado grave, en la actualidad tiene derecho a rechazar cualquier tratamiento y a que se respete esta decisión siempre que sea tomada libremente, sin coacciones, y disponiendo de información y de una comprensión suficientes sobre lo que representa y sobre las consecuencias que de ella se puedan derivar[39, 40].

También debe quedar claro que el rechazo no debe suponer nunca el abandono del enfermo, ni debe mermar la atención alternativa que precise por parte del profesional a su cargo.

La negativa a la transfusión no debe provocar un rechazo por parte de los profesionales, sino que debería dar lugar a un proceso de acogida por parte del equipo asistencial con el fin de analizar cada caso particular en función de las características del paciente, las circunstancias y el procedimiento terapéutico previsto. No obstante, es lógico que los profesionales se sientan incómodos ante la no aceptación de un tratamiento que se ofrece como idóneo, y que perciban la no aceptación como un conflicto.

8.1. Marco Normativo

Hasta hace unos años la escala de valores ponía el valor de "la vida" y su preservación en todo caso por encima del de la libertad. Y así, en cumplimiento de la obligación de salvaguardar la vida de las personas, se consideraba lícito administrar un tratamiento en contra la voluntad del paciente y actuar sobre su cuerpo.

Actualmente muchas legislaciones reconocen antes el derecho a la libertad que el de la vida regulando la autonomía del paciente y constatando que "Cualquier intervención en el ámbito de la salud requiere que la persona afectada haya dado su consentimiento, después de haber sido debidamente informada". Además existen también otras legislaciones en las que se refleja el derecho de un paciente a negarse a un tratamiento" recomendando específicamente a los centros hospitalarios que implanten las actuaciones correspondientes para garantizar el proceso de información y atención al paciente debiendo respetar el profesional las convicciones de los pacientes absteniéndose de imponerle las propias.

8.2. Actuación ante el rechazo

En materia sanitaria, la mayoría de edad suele situarse en los 16 años. Por debajo de esta edad, cuando los representantes legales (habitualmente los padres) tomen una decisión que, a criterio del médico, sea contraria a los intereses del menor, el médico solicitará la intervención judicial. Si no hay posibilidad de contactar, puede decidir actuar según su criterio.

En cualquier caso se informará al menor, en un lenguaje adecuado, de la decisión tomada.

Ante una negativa a la transfusión por parte de un paciente adulto, el profesional deberá verificar:

- Asegurarse que no se trata de un malentendido y que la voluntad es lo suficientemente firme.
- Argumentar con el enfermo y el entorno que nuestra propuesta es racional y que tiene por objetivo su bien, recordando que persuadir no significa coaccionar.
- Buscar puentes de entendimiento, dando tiempo para la reflexión.
- Asegurarse que el enfermo sea competente. (Que no esté obnubilado o bajo el efecto de drogas, que conserva razonamiento lógico sobre la realidad...).
- Asegurarse que es libre (conviene una entrevista con él solo, cuidando que no tenga demasiado miedo, ni demasiada influencia externa, que no dude).

• Asegurarse que la información disponible es la adecuada y que comprende lo que se le dice y el alcance de las consecuencias de cada una de las posibilidades.

• Explorar la tolerancia o aceptación, no sólo de los hematíes, sino de otros hemoderivados y componentes sanguíneos. (Plasma, plaquetas, fibrinógeno, albúmina, gama globulinas).

Caso de mantener el paciente el rechazo a la transfusión debe quedar claro su derecho a rechazar una actuación que no se desea a pesar las consecuencias que conlleven.

No se puede aducir objeción de conciencia por parte del profesional con el fin de imponer al enfermo una actuación sobre él que no quiere, aunque la situación sea grave y quede claro que la propuesta del profesional sea para el beneficio del enfermo. El único justificante para pasar por sobre su voluntad sería la consideración de no ser lo suficientemente libre, lo suficientemente competente o no estar suficientemente bien informado. El rechazo quedará explicitado por parte del facultativo en la historia clínica.

8.3. Actuación con demanda de limitaciones

Suelen producirse cuando el enfermo solicita una actuación que está indicada pero sin aceptar la transfusión. Este suele ser el caso de la cirugía programada.

Situaciones en la que la transfusión es poco probable:

• Se informará de la posibilidad remota de hemorragia.

• La limitación planteada por el paciente no debería impedir que se realizara la cirugía, aceptando el riesgo y entendiendo que incluso en caso que la transfusión fuera necesaria, se respetaría la voluntad del paciente.

• Quedará constancia del rechazo en el documento de Consentimiento Informado a la transfusión.

• No se hará reserva de sangre.

Situaciones en las que la actuación solicitada sin transfundir se considera podría exceder los límites razonables si se respetara la voluntad del paciente (por ej. Cirugía en que la previsión de sangrado es elevada y se considera casi imprescindible la práctica de la transfusión):

• En este caso sería razonable por parte del equipo asistencial rechazar realizar la cirugía, ya que las limitaciones planteadas por el paciente invalidan el objetivo terapéutico.

• Quedará constancia del rechazo en el documento de Consentimiento Informado a la transfusión.

• La situación debe quedar bien especificada en la en la historia clínica del paciente.

• En ningún caso la negativa del equipo asistencial a realizar la cirugía debe comportar un abandono del enfermo, sino que se debe continuar la asistencia ofreciendo alternativas (cirugía menos radical, paliativa, etc,.), tratamiento paliativo o orientado a los síntomas, siempre evitando la discriminación.

Situaciones en las que la actuación solicitada sin transfundir se considera de riesgo moderado y no siempre es necesaria la práctica de la transfusión:

- En estos casos se ha de incrementar el esfuerzo en realizar una valoración cuidadosa y individualizada del caso.
- Es recomendable que esta valoración sea hecha por al menos dos profesionales, en general el cirujano que ha indicado la cirugía y el anestesiólogo de referencia en su unidad.
- El objetivo de la valoración conjunta será el evaluar:
  - Beneficio de la cirugía: Valorar el tiempo ganado de vida si se realiza la cirugía con la restricción de no transfundir respecto a la esperanza de vida si no se realiza.
  - Riesgo de hemorragia que pueda poner en peligro la vida del paciente o presentar complicaciones graves relacionadas con la cirugía.

En el supuesto de que haya dudas, es conveniente presentar el caso a otros profesionales que puedan verse implicados en la atención del paciente siendo deseable conseguir un amplio consenso entre todos.

Si después de la valoración, se considera que el beneficio de la cirugía es superior al riesgo, habría que aceptar realizar la cirugía. La decisión, debe explicarse correctamente y registrarla en la historia clínica para que sea el referente y los compañeros la tengan en cuenta en actuaciones posteriores.

Una vez aceptada la cirugía debería establecerse una estrategia para minimizar la anemia (que no difiere de la práctica habitual):

- Optimización preoperatoria individualizada y consensuada con todo el equipo asistencial (Hierro, Epo, Vit B12) según protocolo del centro.
- Disminuir la hemorragia intraoperatoria. (Averiguar si el paciente acepta el uso de recuperadores). Uso de antifibrinolíticos como ácido tranexámico.
- Disminuir la hemorragia postoperatoria (control dolor, tensión arterial y evitar drenajes excesivamente aspirativos)

El paciente debe ser informado suficientemente y de forma comprensible del procedimiento, riesgos y complicaciones sin la utilización de sangre, y estando consciente, se le invitará a firmar el documento de rechazo de la transfusión. La atención que reciba el paciente deberá ser el estándar, sin discriminación positiva pero tampoco negativa.

En el postoperatorio inmediato, con el enfermo todavía bajo los efectos de la anestesia, el documento de rechazo ya firmado antes de la intervención sigue siendo válido hasta que el paciente esté nuevamente consciente y orientado. Más tarde, con el paciente “recuperado”, el rechazo deberá actualizarse. Será necesario informar de nuevo pues se tratará de una “nueva” situación que requiere un nuevo consentimiento o negativa.

8.4. Situaciones de urgencia

Paciente inconsciente: sin capacidad de decisión, la actuación será según la buena práctica clínica. Si el paciente no ha podido manifestar el rechazo previamente o no tiene documento de voluntades anticipadas (DVA), habrá que tratarlo según convenga, por más que un familiar quiera hablar en su nombre.

Paciente consciente y competente: Se deberá respetar su voluntad si se verifica de forma inequívoca que:

- Está bien informado.
- No está coaccionado.
- Tiene competencia suficiente (a pesar de la situación).

Si no se verifican claramente los tres puntos, y la situación es vital, es recomendable priorizar la seguridad del enfermo y transfundir si es necesario.

Si no existe un riesgo vital, se dispondrá de más tiempo para valorar estos parámetros con otros compañeros (enfermería, psiquiatría, etc.).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Grimshaw K, Sahler J et al. Transfusion. 2011 Apr;51(4):874-80.
2. McCullough TK, McCullough J. Transfus Apher Sci. 2013 Dec;49(3):408-15.
3. Dhingra N, Hafner V. Transfus Clin Biol. 2006 Sep;13(3):200-2.
4. Kralievits KE, Raykar NP, Greenberg SL, Meara JG. Lancet. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S28.
5. Goodnough LT, Shah N. Am J Hematol. 2015 Oct;90(10):927-33.
6. Tissot JD, Nydegger UE, Risch L. Transfus Apher Sci. 2015 Jun;52(3):261.
7. Quaranta JF, Berthier F, Courbil R et al. Transfus Clin Biol 2009;16:21-9.
8. Folléa G, de Wit J, Rouger P. Transfus Clin Biol. 2011 Apr; 18(2):106-14.
9. Bosch MA, Contreras E, Madoz P, et al. Transfusion 2011;51:105-116.
10. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, Hare GM, Friedrich JO. Crit Care Med. 2014 Dec;42(12):2611-24.
11. Pathak R, Bhatt VR, Karmacharya P, Aryal MR, Alweis R. J Hosp Med. 2014 Dec;9(12):800-1.
12. Williamson LM, Devine DV. Lancet. 2013 May 25;381(9880):1866-75.
13. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:638-44.
14. Sinha R, Roxby D. Transfus Apher Sci. 2011 Oct;45(2):171-4.
15. Blajchman MA, Slichter SJ et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:198-204.
16. Pathak R, Bhatt VR, Karmacharya P, Aryal MR, Alweis R. J Hosp Med. 2014 Dec;9(12):800-1.
17. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A et al. Transfus Med. 2007 Feb; 17(1):1-15.
18. Bosch MA, Contreras E, Madoz P, Ortiz P, Pereira A, Pujol MM. Transfusion 2011;51:105- 116.
19. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Ed: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 5ª Ed, 2016.
20. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al. Lancet. 2012 Oct 13;380(9850):1309-16.
21. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Crit Care Clin. 2004 Apr;20(2):187-212.
22. Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Transfus Med Hemother. 2015 Mar;42(2):110-4.
23. Klein HG, Spahan DR, Carson JL. Lancet 2007;370:415-426.
24. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Crit Care Med 2006; 34:S102–108.
25. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, Shah N. Transfusion 2014; 54: 2753–2759.
26. Hebert PC, Carson JL. N Engl J Med 2014; 371: 1459–1461.

27. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Am J Cardiol 2011; 108: 1108–1111.

28. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, Forbes JF, Ramsay P, Pearse R, Wallis C, et al. Crit Care Med. 2013 Oct; 41(10):2354-63.

29. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4:CD002042.

30. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Br J Anaesth. 2013; 110:690–701.

31. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. N Engl J Med. 2013; 368:11–21.

32. Rachoin JS, Cerceo E, Milcarek B, Hunter K, Gerber DR. South Med J. 2013 Mar; 106(3):202-6.

33. Raat NJ, Ince C . Vox Sang 2007 Jul;93(1):12-8.

34. Marik PE, Corwin HL. Crit Care Med. 2008 Sep;36(9):2667-74.

35. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. JAMA. 2013 Jan 2;309(1):83-4.

36. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2453-62.

37. Holst LB, Petersen MV, Haase N. BJM 2015;350.doi:10.1136.

38. Salpeter SR, Buckley JS, Chatteriee S. AM J Med. 2014 Feb;127(2):124-131.

39. Armengol R, Borrell F, Broggi MA, Busquets JM, Cabré L, Elvira D, Hernando P, Puig M, Terribas N, Veiga A. Comitè de Bioètica de Catalunya. 2010 Mar.

40. Paya JM, Armengol R, Broggi MA, Lafarga JM, Pacheco V, Padrós J, Prieto C, Royo C, Viñas M. Comitè de Bioètica de Catalunya. 2003.

PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Dr. Enric Contreras Barbeta
Médico especialista en Hematología y Hemoterapia.
Banc de sang i teixits Hospital Barcelona.

ÍNDICE

1. Objetivos.
2. Introducción. Conceptos básicos.
3. Optimización de la masa eritrocitaria.
4. Reducción de las pérdidas sanguíneas.
5. Indicación transfusional apropiada.
6. Implementación de un programa de *Patient Blood Management*.
7. Bibliografía.

1. OBJETIVO

- Profundizar en el abordaje del paciente con alta probabilidad de recibir una transfusión de hematíes
- Conocer las posibilidades de optimizar la masa eritrocitaria y el manejo de la anemia pre-quirúrgica
- Aprender las posibilidades de reducir el sangrado en los pacientes, especialmente en los quirúrgicos
- Dar a conocer las posibilidades de mejorar la tolerancia a la anemia y revisar las pautas de uso óptimo de la sangre
- Facilitar los conocimientos para implementar el PBM en un hospital

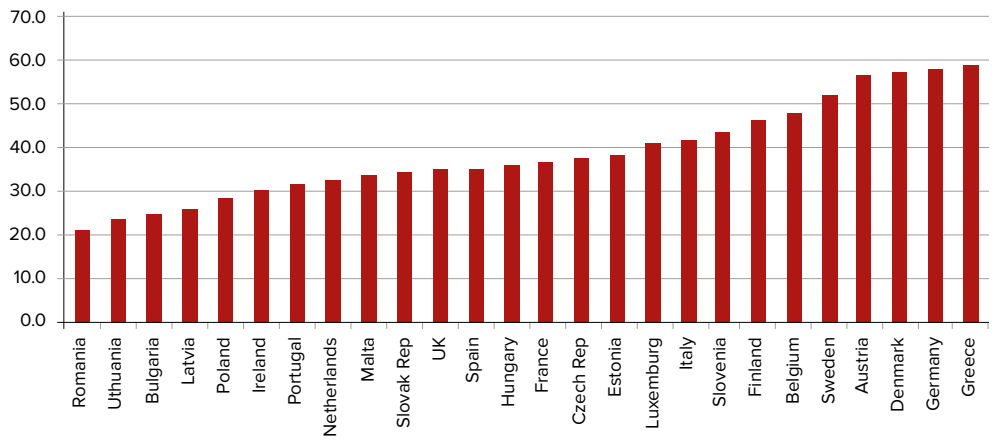
2. CONCEPTOS BÁSICOS

La transfusión de hematies es **muy frecuente**. En Estados Unidos está considerado el procedimiento médico **más frecuente**[1] y a la vez uno de los más **sobreutilizados**.

Otra de las características de la transfusión de hematíes es la **gran variabilidad**. La siguiente gráfica, en la que se comparan los hematíes transfundidos por cada 1.000 habitantes en diferentes países de Europa habla por sí sola[2].

Una tercera característica ligada a la transfusión, es el **riesgo**. Sabemos que es un procedimiento que no está exento de riesgo y que no siempre la relación riesgo / beneficio de una transfusión presenta un resultado favorable para el paciente.

FIGURA 1. Hematíes transfundidos por cada 1000 habitantes en europa



Fuente: de Follea G. et al, Presse Med. 2015

A la vista de esta información la única conclusión posible es que debe promocionarse un uso adecuado de la sangre, es decir seguro, clínicamente eficaz y eficiente.

- **Seguro:** sin reacciones adversas ni infecciones.
- **Clínicamente eficaz:** que comporte un beneficio para el paciente.
- **Eficiente:** sin transfusiones innecesarias.

No es de extrañar que una de las conclusiones de la 63ª asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), celebrada en Ginebra en el año 2010, fuera la siguiente:

> *"**Se urge** a los estados miembros a establecer o reforzar los sistemas para la seguridad y el uso racional de los productos sanguíneos, a proporcionar formación a todos los profesionales relacionados con la transfusión, a implementar soluciones para minimizar los errores transfusionales y velar por la seguridad del paciente, a promover la disponibilidad de alternativas a la transfusión incluyendo, cuando esté indicado, la transfusión autóloga y el **patient blood management (PBM)**."*

Podemos definir **PBM** como el **enfoque multidisciplinario** y **basado en la evidencia** del paciente con alta probabilidad de recibir transfusión.

El PBM se fundamenta en tres pilares:

- Optimización de la masa eritrocitaria.
- Reducción de las pérdidas sanguíneas.
- Mejora de la tolerancia a la anemia. Indicación transfusional apropiada.

3. OPTIMIZACIÓN DE LA MASA ERITROCITARIA

En el año 2008 la OMS realizó un estudio sobre de la prevalencia de anemia en el mundo y calculo que entre 1.500 y 1.700 millones de personas la padecen[3]. Hoy esta cifra se estima que está alrededor de los 2.000 millones.

TABLA 1. Prevalencia de la anemia en la población

Grupo de población	Prevalencia de la anemia		Población afectada	
	El por ciento	95% CI	Número (en millones)	95%CI
Niños en edad preescolar	47.4	45.7-49.1	293	283-303
Niños en edad escolar	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Embarazadas	41.8	39.9-43.8	56	54-59
Mujeres no embarazadas	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Varones	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Ancianos	23.9	18.3-29.4	164	126-202
Población total	**24.8**	**22.9-26.7**	**1620**	**1500-1740**

Fuente: ***de Benoist B et al., eds.*** **Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005**

La prevalencia de anemia en los pacientes quirúrgicos es mayor que la de la población general. En un estudio que incluyó más de 310.000 pacientes quirúrgicos mayores de 65 años se constató una prevalencia de anemia en este colectivo del 43%.

Sabemos también que la anemia se relaciona con un incremento de la mortalidad a los 30 días en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica y que la hemoglobina pre-quirúrgica es la variable más importante relacionada con la probabilidad de recibir transfusión.

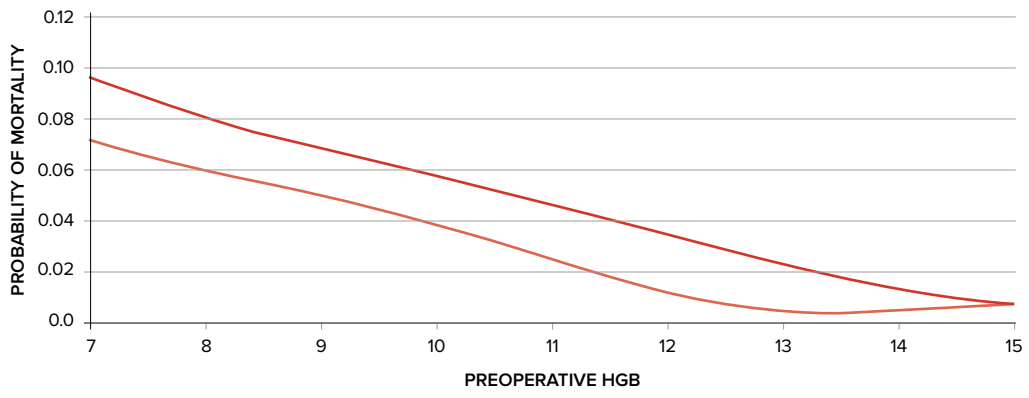
El primer pilar del PBM está dirigido a mejorar la anemia, principalmente la pre-quirúrgica, pero no hemos de olvidar que otros pacientes con anemia y probabilidad de ser transfundidos, como por ejemplo los pacientes ancianos, también pueden beneficiarse de la aplicación del PBM.

Anemia pre-quirúrgica

En un estudio realizado en más de 310.000 pacientes quirúrgicos americanos, mayores de 65 años la prevalencia de la anemia fue del 43 % y los autores constataron un incremento de la mortalidad a los 30 días de la intervención en relación con la anemia[4].

Otro estudio, que incluyó casi 8.000 pacientes y publicado en 2009 concluye que la anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad[5].

FIGURA 2. Relación entre la mortalidad y la hemoglobina preoperatoria en cirugía no cardíaca



Fuente: ***de Beattie W et al.*** **Anesthesiology 2009**

La transfusión, al igual que ocurre con la anemia, es otra de las variables que están relacionadas con un incremento de la morbi-mortalidad en los pacientes quirúrgicos.

El factor más determinante de la transfusión en los pacientes quirúrgicos es la hemoglobina pre-operatoria.

Ideas clave

Es imprescindible implementar estrategias que nos permitan corregir la anemia prequirúrgica y prevenir, en lo posible, la transfusión alogénica en estos pacientes.

Siempre que sea posible, la cirugía electiva debe ser aplazada hasta que la anemia haya sido estudiada y tratada.

Cuando analizamos la causa de la anemia en adultos mayores de 65 años observamos que una tercera parte corresponden a anemias carenciales (la más frecuente por déficit de hierro), otra tercera parte son anemias en las que no se objetiva una carencia y la tercera parte restante corresponde a anemias de etiología multifactorial[6].

TABLA 2. Prevalencia de la anemia en mayores de 65 años en estados unidos

Anemia	No. in the United States	Type, %	All anemia, %
With nutrient deficiency			
Iron only	467 000	48.3	16.6
Folate only	181 000	18.8	6.4
B_{12} only	166 000	17.2	5.9
Folate and B^{12}	56 000	5.8	2.0
Iron with folate or B_{12} or both	95 000	9.9	3.4
Total	**965 000**	**100.0**	**34.3**
Without nutrient deficiencies			
Renal insufficiency only	230 000	12.4	8.2
ACI, no renal insufficiency	554 000	30.0	19.7
Renal insufficiency and ACI	120 000	6.5	4.3
UA	945 000	51.1	33.6
Total	1 849 000	100.0	65.7
Total, all anemia	**2 814 000**	**NA**	**100.0**

Fuente: ***de Guralnik JN et al.*** **Blood 2004**

Si tenemos en cuenta que algunas de las anemias multifactoriales pueden responder a la administración de hierro o agentes estimuladores de la eritropoyesis + hierro, podemos afirmar que más del 40% de la anemia pre-quirúrgica es susceptible de ser tratada para conseguir que el paciente incremente su cifra de hemoglobina pre-operatoria.

Tratamiento con hierro

Disponemos de dos formas de administración los preparados de sales de hierro por via oral y los fármacos que contienen hierro para administración intravenosa.

El uso de una vía u otra comporta ventajas e inconvenientes:

TABLA 3. Ventajas e inconvenientes de la administración de preparados de hierro por vía oral o endovenosa

Hierro oral	Hierro intravenoso
Disponibilidad	Rapidez
Precio bajo	Eficacia
Alta seguridad	
Poca biodisponibilidad	Precio alto
Absorción variable	Seguridad*
Interferencia con dieta y fármacos	
Intolerancia gastrointestinal	
Malos resultados en inflamación	

*** En relación con la seguridad del hierro intravenoso es importante saber que con la retirada de los preparados de hierro dextrano la tasa de efectos adversos graves es inferior a 1:200.000**

La utilización del hierro por vía oral únicamente sería aconsejable en pacientes quirúrgicos, con margen de tiempo suficiente hasta la intervención. La vía oral no está recomendada en el post-operatorio.

La vía intravenosa está indicada cuando el paciente presenta intolerancia a la administración oral, en caso de déficits funcionales de hierro o cuando el intervalo de tiempo entre la detección de la anemia y la intervención quirúrgica es demasiado corto.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Puede valorarse el tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis en las siguientes circunstancias:

- Pacientes programados para cirugía ortopédica que presentan anemia (Hb entre 10 y 13 g/L) y riesgo de sangrado quirúrgico medio – alto. Aunque la evidencia disponible es menor, también podemos valorar el tratamiento a pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor.
- Pacientes a los que no es deseable realizar transfusiones de sangre, por ejemplo a los que presentan aloinmunización compleja con dificultades para encontrar unidades de sangre compatible o aquellos que rechazan la transfusión por motivos ideológicos
- Es importante recordar que los agentes estimuladores de la eritropoyesis deben administrarse conjuntamente con hierro.

***Recomendaciones* (Conferencia de consenso Frankfurt 2018)[7]**

1. Detectar y tratar la anemia preoperatoria lo suficientemente temprano antes de una cirugía mayor electiva

2. Usar suplementos de hierro para reducir la tasa de transfusión de hematíes en pacientes adultos con anemia ferropénica sometidos a cirugía electiva

3. No usar agentes estimulantes de la eritropoyesis de forma rutinaria para pacientes adultos con anemia sometidos a cirugía electiva

4. Considerar eritropoyetinas de acción corta más suplementos de hierro para reducir las tasas de transfusión en pacientes adultos con hemoglobina <13 g / dL sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva

4. REDUCCIÓN DE LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Uno de los aspectos que más condiciona las transfusiones en un paciente son las pérdidas sanguíneas y, en este sentido, hemos de realizar esfuerzos para limitarlas al máximo.

Muchos pacientes presentan un riesgo elevado de sangrado durante la cirugía u otras intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Este incremento del riesgo hemorrágico puede estar condicionado por diferentes factores, algunos de ellos ligados a la propia capacidad hemostática del paciente y otros derivados de tratamientos farmacológicos, como antiagregantes plaquetares, anticoagulantes o antiinflamatorios.

Una de las primeras medidas que es necesario adoptar para reducir las pérdidas sanguíneas de un paciente es limitar al máximo las flebotomías repetidas para realizar pruebas de laboratorio, este hecho adquiere especial relevancia en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos.

Un estudio publicado en el año 2013 calcula en 70 ml las pérdidas diarias de los pacientes de UCI para realizar estudios de laboratorio. Hay que tener en cuenta que la capacidad hematopoyética en un individuo sano es de 0,25 ml / Kg de peso y día, por lo que el balance puede llegar a ser negativo de más de 50 ml al día[8].

Disponemos de fármacos que nos pueden ayudar a reducir las pérdidas sanguíneas, especialmente en los pacientes quirúrgicos, entre los que cabe destacar:

- Fibrinógeno.
- Antifibrinolíticos.
- Concentrado de Complejo Protrombínico.

***Recomendaciones para reducir las pérdidas por flebotomía* (AABB, 2011)**

1. Identificar servicios clave en el Hospital y acordar plan de acción.

2. Limitar las pruebas de laboratorio a las estrictamente necesarias.

3. Promover actividades educacionales dirigidas a los médicos.

4. Rediseñar formularios del laboratorio.

5. Evitar las órdenes de análisis permanentes.

6. Emplear nuevas tecnologías que favorecen el uso de micromuestras.

7. Adecuar el volumen de la extracción a la necesidad del laboratorio.

Fibrinógeno

Es importante recordar que, en caso de hemorragia grave, el Fibrinógeno es el primer factor de la coagulación en alcanzar niveles críticos. Mantener los niveles de Fibrinógeno es importante para garantizar una buena hemostasia del paciente.

En la hemorragia masiva por traumatismo, la administración precoz de Fibrinógeno ayuda a prevenir o tratar la coagulopatía asociada a traumatismo.

En los pacientes quirúrgicos, el documento de consenso español de alternativas a la transfusión sugiere la administración de Fibrinógeno para disminuir el sangrado y reducir la trasnfusión, aunque con un nivel de evidencia bajo (grade 2B).

Antifibrinolíticos

Los fármacos antibibrinolíticos actúan interfiriendo el paso de Plasminógeno a Plasmina, bloqueando de esta manera la degradación de la Fibrina.

Existen diferentes substancias con acción antifibrinolítica, pero ha sido el **Ácido Tranexámico** el que finalmente se ha impuesto al resto.

El primer estudio importante que apoyó el uso de Ácido Tranexámico en pacientes con hemorragia importante fue el CRASH2, en el que participaron 274 hospitales de 40 paises y se enrolaron más de 20.000 pacientes. Las conclusiones de los autores fueron que la administración de Ácido Tranexámico estaba relacionada con una reducción significativa del riesgo de muerte por hemorragia sin observarse incremento de los eventos tromboembólicos[9].

Una posterior revisión Cochrane llegó a las mismas conclusiones y además añadió la necesidad de administrar el Ácido Tranexámico lo más precoz posible en caso de hemorragia importante.

Actualmente el uso de Ácido Tranexámico se ha generalizado en muchos pacientes quirúrgicos.

El documento de consenso español de alternativas a la transfusión recomienda su uso en[10]:

- Cirugía cardíaca (Grade 1A).
- Cirugía hepática (Grade 1B).
- Hemorragia asociada a traumatismo (Grade 1B).
- Cirugía Ortopédica mayor (2A).
- Cirugía ginecológica (2A).
- Cirugía prostática radical (2A).
- Úlcera péptica sangrante (2A).

Concentrado de Complejo Protrombínico

El Concentrado de Complejo Protrombínico aporta importantes cantidades de los factores protrombínicos (II, VII, IX y X) en poco volumen. Su uso está especialmente indicado en la reversión urgente de la acción de los anticoagulantes orales que actúan interfiriendo la acción de la vitamina K en pacientes afectados de hemorragia importante o grave, especialmente en las de localización intracraneal.

También está indicado su uso en aquellos pacientes tratados con anticoagulantes tipo antivitamina K que precisen una intervención quirúrgica urgente.

Algunos autores han postulado su utilidad en pacientes que no están en tratamiento con antivitaminas K, sobre todo en caso de hemorragia masiva, pero la evidencia científica no permite en estos momentos recomendar su uso en estas circunstancias

5. INDICACIÓN TRANSFUSIONAL APROPIADA

Desde la publicación en New England Journal of Medicine en 1999 del trabajo de Hébert y col. en el que se comparaba una transfusión de hematíes con criterios liberales con otra basada en criterios restrictivos en pacientes de UCI[11] se han realizado muchos trabajos similares. La mayoría de los estudios publicados, así como las revisiones sistemáticas, muestran una **no inferioridad** en el pronóstico de los criterios transfusionales restrictivos para la mayoría de los pacientes, a lo que hay que añadir las ventajas de una reducción del riesgo derivado de la exposición a la transfusión y también de una disminución de los costes.

Aunque los criterios transfusionales restrictivos pueden aplicarse a la mayoría de los pacientes, no debemos aplicar los mismos umbrales transfusionales a pacientes con enfermedad cardiaca activa. También es importante tener en cuenta que la evidencia disponible en algunos grupos de pacientes es, en estos momentos insuficiente, como por ejemplo en pacientes pediátricos, especialmente neonatos.

Además de los criterios transfusionales restrictivos, otro aspecto a tener en cuenta es el número de unidades de hematíes prescritas de forma simultánea. Es un hábito muy arraigado entre los prescriptores solicitar simultáneamente 2 unidades de hematíes para cada paciente.

En Junio de 2014 la *National Blood Authority* de Australia publicó una guía para fomentar la prescripción de una sola unidad de hematíes[12] acompañada de una campaña de difusión en todos los hospitales de la red pública.

Esta campaña australiana podría resumirse en la siguiente frase:

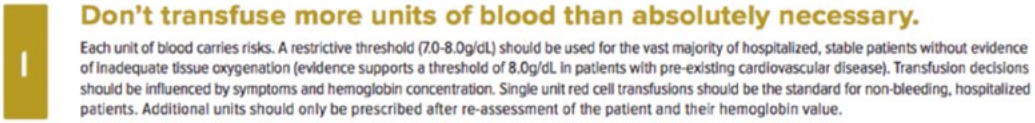
"Cada unidad transfundida es una decisión clínica independiente."

FIGURA 3. Campaña del Gobierno australiano en favor de la prescripción de transfusiones de una sola unidad

Podemos afirmar que las Sociedades Científicas coinciden, con algunos matices, en la recomendación de la transfusión restrictiva y en la prescripción de unidades de forma individual:

FIGURA 4. Recomendaciones de la iniciativa *Choosing Wisely*

- Iniciativa *Choosing Wisely* AABB *(American Association of Blood Banks)*



- Iniciativa *Choosing Wisely* ASH (*American Society of Hematology*):

Durante los últimos años se han publicado numerosos artículos en los que los autores recomiendan la aplicación de criterios transfusionales restrictivos, lo que ha llevado a modificar paulatinamente los criterios transfusionales de los prescriptores y que la cifra de hemoglobina que desencadena una transfusión se haya reducido progresivamente. Este hecho es, sin ninguna duda, una muy buena noticia, pero como algunos autores han empezado a apuntar, puede favorecer, en algunos casos, la infratransfusión, es decir que algún enfermo que se podría beneficiar de una transfusión no la acabe recibiendo.

En un artículo publicado en el año 2015 en Transfusion los autores analizan la infratransfusión y no encuentran pacientes infratransfundidos, pero recomiendan incorporar a nuestra práctica diaria indicadores que nos permitan detectarla[13].

***Recomendaciones* (Conferencia de consenso Frankfurt 2018)**

1. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en pacientes de UCI pero clínicamente estables (Hb < 7 g/dL).

2. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en cirugía cardiaca (Hb < 7.5 g/dL).

3. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en pacientes con fractura de cadera y enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo (Hb < 8 g/dL).

4. Utilizar crioterios transfusionales restrictivos en pacientes con sangrado gastrointestinal agudo y hemodinámicamente estables (Hb 7 - 8 g/dL).

6. IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE PBM

La implantación del *Patient Blood Management* en un Hospital no es una tarea sencilla, ya que va a implicar a muchos y diferentes actores y su coordinación no va a resultar fácil, pero el esfuerzo vale la pena, ya que va a repercutir directamente y de forma clara en beneficio del paciente.

En una reciente publicación los autores describen claramente cuales son los pasos necesarios para implementar el PBM en un Hospital[14].

1. Presentar un **plan de trabajo** para implementar el PBM a la **Dirección del Hospital** y obtener su soporte y compromiso activo.

2. Organizar un **equipo multidisciplinario** de profesionales de los servicios más directamente relacionados con el PBM, incluyendo servicios médicos (Medicina, Pediatría), quirúrgicos, anestesiología, cuidados intensivos y Banco de Sangre. Es importante la incorporación de **profesionales de enfermería.**

3. Realizar formación a los profesionales, haciendo especial énfasis en los estudios clínicos aleatorizados sobre transfusión restrictiva.

4. Revisar y actualizar las **guías transfusionales** del Hospital. Las guías deben considerarse el reflejo de la política hospitalaria en el ámbito transfusional. Es importante la inclusión en las guías de los umbrales transfusionales de hematíes plaquetas y plasma basados en criterios de laboratorio.

5. Implementar **soportes a las decisiones clínicas** relacionadas con la transfusión. Un ejemplo es la incorporación de alertas asociadas a la solicitud de transfusión electrónica que avisen al prescriptor cuando la petición de transfusión está fuera de los valores de laboratorio previstos en la guía transfusional.

6. Organizar la recogida y el análisis de datos relacionados con la transfusión. En este paso es necesario el soporte del **Departamento de Informática** del Hospital, para diseñar aplicaciones que nos permitan incorporar fácilmente los datos transfusionales y explotarlos.

7. Implementar un panel de **control de las directrices aprobadas** en relación con el PBM que nos permita detectar los puntos débiles y establecer áreas de mejora.

8. Realizar **audits periódicos** de la transfusión. Es importante enviar informes periódicos a los servicios prescriptores, que incluyen los datos más relevantes así como una propuesta de acciones de mejora.

9. Incorporar métodos de mejora del uso de componentes sanguíneos.

La Unión europea ha editado en Marzo de 2017 dos documentos que pueden resultar de gran ayuda en el momento de implementar un programa de PBM en el Hospital:

- Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU . **A Guide for Health Authorities.**
- Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. **A Practical Implementation Guide for Hospitals.**

***Recomendaciones* (Conferencia de consenso Frankfurt 2018)**

5. Implementar programas de PBM para mejorar el uso adecuado de hematies

6. Incorporar sistemas informáticos o electrónicos de soporte a la decisión para mejorar el uso adecuado de hematies

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Morton J, Anasthassopoulos K, Patel S et al. Frequency and Outcomes of Blood Products Transfusion Across Procedures and Clinical Conditions Warranting Inpatient Care: An Analysis of the 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample Database. Am J Med Qual 2010; 25(4): 289-296

2. Follea G, Garraud O, Tiberghien P. Blood transfusion: the challenges for tomorrow. Presse Med 2015; 44(2): 227-232

3. Benoist B, McLean E, Egli I et al. Worlwide prevalence of anaemia. WHO Global database on anaemia 2008

4. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG. Preoperative hematocrit levels ans postoperative outcomesin older patioents undergoing noncardiac surgery. JAMA 2007; 297 (22): 2481-2488

5. Beattie S, Karkouti K, Wijeysundera DN, et al. Risk associated with preoperativeanemia in noncardiac surgery. Anesthesiology 2009; 110: 574-581

6. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004; 104(8): 2263-2268

7. M.M. Mueller, H. Van Remoortel, P. Meybohm et al. Patient Blood Management. Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA 2019; 321(10): 983-997

8. McEvoy MT, Shander A. Anemia, bleeding and blood transfusión in the intensive care unit: causes, risks, costs, and new strategies. Am J Crit Care 2013; 22(6): eS1-eS13

9. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I et al. Effects on tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 23-32

10. SR Leal, M. Muñoz, M. Asuero et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". Blood Transfus 2013; 11: 585-610

11. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A Multicenter, randomized, controlled trial on transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999; 340: 409-417

12. National Blood Authority. Australia. Patient Blood Management Guidelines 2014. Update march 2021. www.nba.gov.au

13. Hibbs S, Milles D, Staves J et al. Is undertransfusion a problem in modern clinical practice?. Transfusion 2015; 55(4): 906-910

14. Sadana D, Pratzer A, Scher L et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. JAMA Inter. Med. 2018; 178(1): 116-122

Otros artículos relacionados con el tema:

1. C. Hamilton, C. Carroll. Strategies to avoid intraoperative blood transfusión. Anasthaesia and Intensive Care Medicine 2016; 17: 70-73.

2. Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. Transfusion Clinique et Biologique (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2015.04.001.

3. S. Vaglio, D. Prisco, G Biancoffiore et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. Blood Transfusion 2016; 14: 23-65.

4. A. Kotzé, A. Harris, C. Baker et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. British Journal of Haematology, 2015, 171, 322-331.

5. National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines 2012. www.nba.gov.au.

6. M. Muñoz, S. Gómez-Ramirez, S. Kozek-Langeneker et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. British Journal of Anaesthesia 2015;115:15-24.

7. LT Goodnough, N. Shah. The Next Chapter in Patient Blood Management Real-Time Clinical Decision Support. American Journal of Clinical Pathology 2014;142:741-747.

8. JC Oliver, RL Griffin, T. Hannon et al. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. Transfusion 2014;54:2617-2624.

9. J Freedman. Transfusion – Whence and why. Transfusion and Apheresis Science 2014; 50: 5-9.

10. MF Leahy, H. Roberts, S. Aqif et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. Transfusion, 54: 1133-1145.

11. SR Leal, M. Muñoz, M. Asuero et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". Blood Transfus 2013; 11: 585-610.

12. Jean-Yves Py. Choosing wisely, another way to spread blood transfusion's good practices. Transfusion Clinique et Biologique 2018; 25: 237-241.

13. D. Sadana, A. Pratzer, L.J. Scher et al. Promoting high value practiceby reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. JAMA International Medicine 2018; 178(1): 116-122.

14. D.M. Baron, P.G.H. Mednitz, T. Fellinger et al. Evaluation of clinical practicein perioperative patient blood management. British Journal of Anaesthesia 2016; 117(5): 620-616.

15. J.M Guralnik, R.S. Eisentaedt, L. Ferruci et al. Prevalence of anemia in persons 65 years old in the United States: evidence for high rate of unexplained anemia. Blood 2004; 104: 2263-2268.

16. M.M. Mueller, H. Van Remoortel, P. Meybohm et al. Patient Blood Management. Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA 2019; 321(10): 983-997.

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS Y PLASMA

Dra. Cristina Chantal Sanz Marcelo
Servicio de transfusión. Hospital Clinic. Barcelona

ÍNDICE

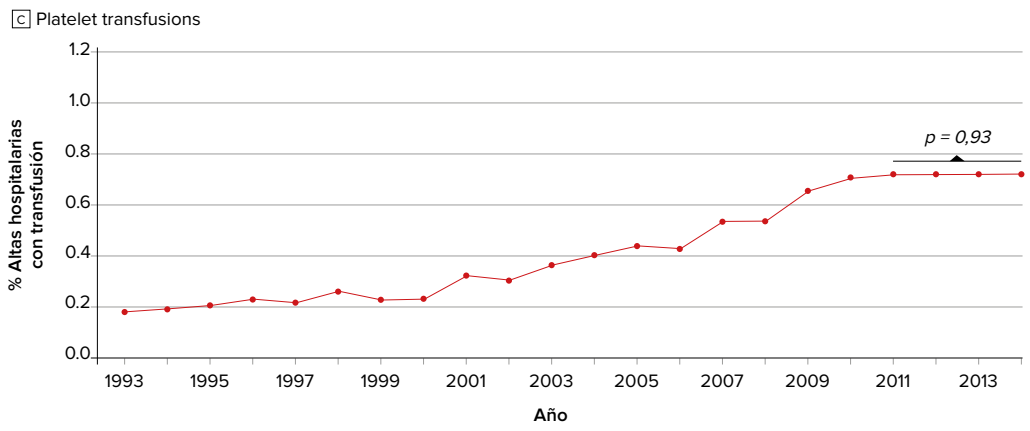
1. Transfusión de plaquetas.
2. Transfusión de plasma.
3. Bibliografía.

1. TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Introducción

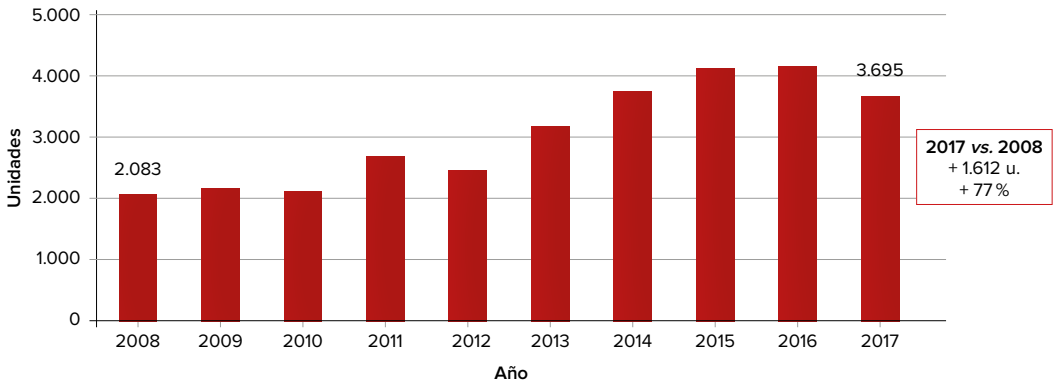
La transfusión de plaquetas es una terapéutica que está de moda. En efecto, en los últimos años hemos asistido a un aumento sostenido de la demanda de plaquetas mientras que ha disminuido la de hematíes. Es posible, incluso, que en los próximos años sea la falta de plaquetas, y no la de hematíes, la que determine la donación de sangre total (Fig. 1 y 2). Conviene, pues, revisar la evidencia científica que sustenta la indicación de la transfusión de plaquetas con el fin de optimizar su empleo clínico.

FIGURA 1. Tendencias transfusionales en los hospitales de EEUU*



* JAMA February 27, 2018 Volume 319, Number 8.

FIGURA 2. Tendencias transfusionales en el Hospital Clínic, Barcelona



Transfusión profiláctica vs terapéutica:

Antes de que se dispusiera de la transfusión de plaquetas, la hemorragia era la principal causa de mortalidad en los pacientes con leucemia aguda y otras neoplasias hematológicas. La disponibilidad de plaquetas para transfusión permitió incluso su uso profiláctico es decir mantener el recuento por encima de un determinado dintel. En la actualidad más del 80% de las transfusiones de plaquetas tienen una intención profiláctica. Esta práctica transfusional se basa en estudios antiguos, realizados entre las décadas de 1960 y 1980[1,2,3]. A partir de esos estudios la transfusión profiláctica se convirtió en una práctica rutinaria ampliamente aceptada. Estudios recientes han vuelto a analizar su eficacia en poblaciones concretas de pacientes, como los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o los afectos de leucemia aguda mieloide (LAM). Al comparar la transfusión profiláctica con la terapéutica[4,5], los autores observaron que la mortalidad fue similar en ambos grupos pero que los pacientes en régimen profiláctico tuvieron menos hemorragias. Cabe comentar que en los pacientes sometidos a TPH autólogo no se encontraron diferencias en el número de hemorragias.

Dintel transfusional

Otro punto de interés es el dintel a partir del cual se indica la transfusión. Hay numerosos estudios de calidad que permiten afirmar que el dintel de 10 000 / µL es seguro en los pacientes estables con LAM o sometidos a TPH[6-9]. Sin embargo, se debe resaltar la falta de evidencia científica para establecer un dintel transfusional en algunas situaciones frecuentes en pacientes trombocitopénicos, como la cirugía o los procedimientos invasivos (p.ej. punción lumbar, broncoscopia, catéter central). Así, las guías clínicas recomiendan diferentes dinteles a pesar de que no estén sustentados por la evidencia científica[10,11]:

- Pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento mielosupresor con fiebre, hiperleucocitosis, trastornos de la coagulación o descenso rápido cifra plaquetas o ambulatorios: dintel de 20 000 / µL.
- Los tumores sólidos en tratamiento quimioterápico se equiparan a las neoplasias hematológicas (10 000 / µL; 20 000 / µL en los tumores necrotizantes o de vejiga).
- Pacientes que van a someterse a cirugía o algún procedimientos invasivos (broncoscopia, biopsia hepática...): dintel de 50 000 / µL.
- En otros procedimientos invasivos (punción lumbar, catéteres centrales) dinteles entre 20 000 / µL y 50 000 / µL dependiendo de la experiencia del ejecutor.
- Pacientes con hemorragia activa: dintel de 50 000 / µL o de 100 000 / µL en el caso de hemorragia cerebral u oftálmica.
- El soporte profiláctico no está recomendado en la trombocitopenia crónica y estable sin visos de responder al tratamiento.

Transfusión de plaquetas en la trombocitopatía adquirida

By-pass extracorpóreo en cirugía cardiovascular

La cirugía extracorpórea de larga duración produce activación y degranulación de las plaquetas. La transfusión se indica por las circunstancias clínicas del paciente y no por el recuento plaquetar[12].

Uremia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener plaquetas disfuncionantes[13], pero la transfusión de plaquetas es ineficaz pues las transfundidas se alteran rápidamente en contacto con este entorno. En esta circunstancia puede ser útil la administración de DDAVP que aumenta la expresión del factor von Willebrand.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

El uso de fármacos antiagregantes es cada vez más frecuente, en particular en España se colocan unos 100 000 stents por año. No debe olvidarse que en estos pacientes el riesgo trombótico suele superar al hemorrágico particularmente en los portadores de stent coronarios de reciente implantación.

En los últimos años se han publicado varios estudios que atribuyen un papel protrombótico a la transfusión de plaquetas en el paciente antiagregado[14-16]. En cambio, otros estudios no han demostrado un aumento en la incidencia de trombosis o la mortalidad en el paciente antiagregado sometido a cirugía cardíaca[17,18]. Esta discrepancia ha llevado a que la AABB no se haya posicionado a favor o en contra de la transfusión de plaquetas en los pacientes antiagregados con hemorragia cerebral[19].

¿Qué podemos hacer en estos casos?

- Evaluar el riesgo trombótico del paciente.
- Determinar la causa de la hemorragia.
- Apurar la hemostasia local.
- Considerar la farmacodinámica del antiagregante.
- Si el riesgo trombótico es elevado: Sólo realizaremos una transfusión terapéutica ante hemorragia grave.

Dosis óptima de plaquetas

La dosis óptima de plaquetas ha variado a lo largo del tiempo. Frente a la dosificación ajustada por el peso del paciente que siempre se había utilizado (0,5 x 10^{11}/10 kg), en los últimos años la mayoría de los Bancos de Sangre han adoptado la política de ofrecer concentrados con una dosis fija de plaquetas, las denominadas unidades terapéuticas (con 3x 10^{11} plaquetas).

La dosis óptima de plaquetas fue objeto de análisis en varios ensayos clínicos. En dos de ellos se comparó la dosis estándar (0,5 x 10^{11}/10 kg) con dosis superiores (1 x 10^{11}/10 kg)[20,21] mientras que en

otro estudio se compararon tres dosis diferentes: 1,1 x 10^{11}/m^2; 2,2 x 10^{11}/m^2 y 4,4 x 10^{11}/m^2 [22]. Los tres estudios muestran que las dosis más altas alargan el período inter- transfusional y mejoran los recuentos postransfusionales pero, en ocasiones, conllevan la transfusión de una mayor cantidad total de plaquetas. Los tres estudios concluyen que la transfusión de dosis elevadas de plaquetas sería la estrategia óptima en los pacientes ambulatorios que requieren soporte profiláctico. Por lo que hace a los pacientes ingresados, uno de los estudios aconseja emplear dosis bajas con la finalidad de reducir el consumo[22].

Plaquetas conservadas a 4°C

Recientemente ha vuelto el interés por la transfusión de plaquetas conservadas a 4°C. Desde la década de 1970, cuando algunos estudios mostraron que las plaquetas a 22°C sobrevivían más en la circulación que las almacenadas a 4°C, los Bancos de Sangre optaron por conservar todas las plaquetas a 22°C[23,24]. Pero la falta de eficacia de las plaquetas a 22°C en algunos pacientes (cirugía cardiovascular, hemorragia cerebral) y el riesgo de crecimiento bacteriano han llevado a reconsiderar la conservación a baja temperatura. Los resultados "in vitro" son satisfactorios[25-29] y en cuanto dispongamos de ensayos clínicos que comparen la eficacia hemostática de las plaquetas conservadas a ambas temperaturas quizás podamos disponer de nuevo de plaquetas conservadas a 4°C.

Conclusión

La transfusión de plaquetas se introdujo en terapéutica hace ya más de 50 años. Sin embargo, aspectos fundamentales de la misma como los dinteles transfusionales, la dosificación, o el modo de conservación óptimo siguen siendo objeto de debate.

2. TRANSFUSIÓN DE PLASMA

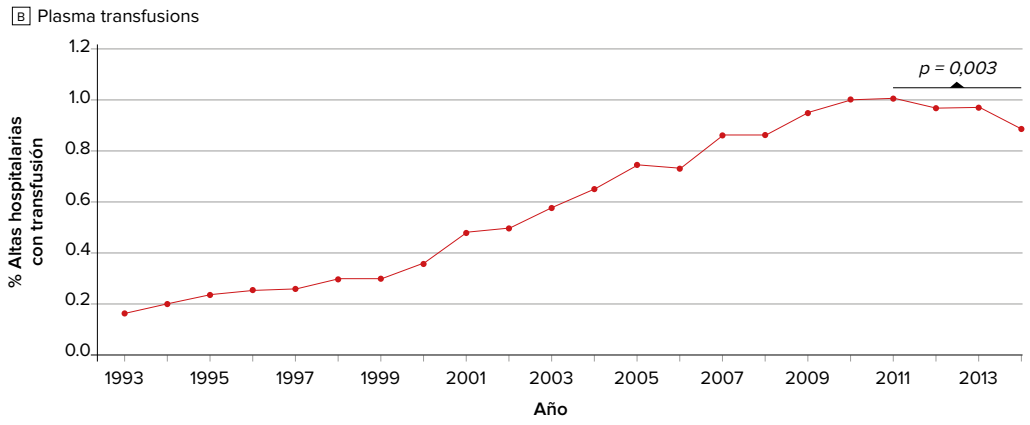
Introducción

El valor terapéutico del plasma se describe por primera vez en 1918 en un editorial del British Medical Journal en el que se utiliza plasma para el tratamiento de la hemorragia activa[1]. Pero no es hasta el año 1941 en que se acepta como un nuevo tratamiento[2].

El plasma representa alrededor del 55% de la volemia y está constituido por proteínas, factores de la coagulación, electrolitos, hormonas, dióxido de carbono y glucosa.

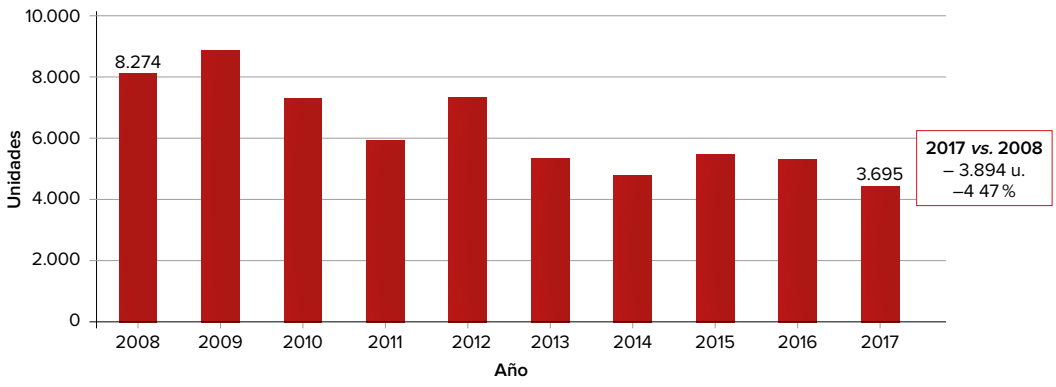
Los requerimientos de plasma están en aumento con un incremento anual estimado del 10%. Este aumento de la demanda es a expensas de los derivados del plasma (inmunoglobulinas fundamentalmente) que compiten con los requerimientos del plasma transfusional ejerciendo presión sobre los Bancos de Sangre para satisfacer la demanda. De hecho en los últimos años la demanda de plasma para transfusión ha ido descendiendo (Fig. 3 y 4).

FIGURA 3. Tendencias transfusionales en los hospitales de EEUU*



* **JAMA February 27, 2018 Volume 319, Number 8.**

FIGURA 4. Tendencias transfusionales en el Hospital Clínic, Barcelona



¿Son todos los plasmas iguales?

Disponemos de las siguientes preparaciones de plasma:

- **PFC (plasma fresco congelado):** es el plasma obtenido de una unidad de sangre total y congelado en las primeras 8 h de su obtención. Volumen aproximado 250-300mL.
- **Plasma obtenido de plasmaféresis:** plasma obtenido de un donante mediante aféresis y congelado en las primeras 8h. En cuanto a su calidad hemostática es equivalente al anterior. Volumen aproximado 400-600 mL.

• **PFC-24 (plasma fresco congelado 24 horas)** es el plasma obtenido de una unidad de sangre total que ha permanecido más de 8 h y menos de 24h sobre una placa de butanodiol antes de ser fraccionada.

• **Plasma descongelado:** es el plasma que ha sido congelado y descongelado y que se conserva en nevera (2-6ºC) durante 5 días. Si se tiene que usar para la corrección de un defecto aislado de la coagulación sólo puede conservarse 24h en nevera.

• **Plasma líquido:** es plasma que nunca ha sido congelado. Se conserva en nevera (2- 6°C). Su caducidad es de 28 días.

• **Plasma sobrenadante de crioprecipitados:** es el plasma que se obtiene tras retirar el crioprecipitado del plasma.

• **Plasma seco:** es un producto en el que se elimina el componente líquido del plasma para obtener una preparación en polvo que se puede reconstituir "in situ" en el momento de la infusión. La principal ventaja de este producto es que se puede almacenar a temperatura ambiente. Se han desarrollado varios productos para uso militar, y algunos de ellos están disponibles para uso clínico civil[3,4].

Métodos de seguridad para el plasma

Generalmente se adopta sobre las diferentes tipos de plasma alguna medida para disminuir el riesgo de transmisión de infecciones. Básicamente hay dos principios que son la cuarentena del producto o aplicar un proceso de reducción de patógenos.

La cuarentena se basa en liberar un producto cuando tengamos una segunda determinación negativa en la analítica de virus. El tiempo de cuarentena varía según los países (3-6 meses). **En cuanto a los procesos de reducción de patógenos** se pueden aplicar a "pooles" de plasma de 400 a 2500 donantes como es el caso del tratamiento con solvente detergente o en plasma individual o minipool (azul de metileno, amotosaleno y riboflavina)[5].

El tratamiento con solvente detergente del plasma actúa sobre los lípidos de membrana inactivando un gran número de virus, mientras que los otros métodos actúan lesionando los ácidos nucleicos (DNA, RNA) impidiendo así la replicación de un gran número de microorganismos. Por ejemplo añadiendo amotasaleno, riboflavina o azul de metileno al componente.

El plasma inactivado con solvente detergente carece de los multímeros de alto peso del factor Von Willebrand y tiene una menor actividad de la proteína S. Se ha asociado con el desarrollo de tromboembolismo venoso cuando se ha utilizado como solución de reposición en el tratamiento de la PTT, así como en el trasplante hepático[6,7].

El plasma inactivado con azul de metileno tiene menor actividad de los factores VIII, V y del fibrinógeno[8]. En Francia se ha comunicado un mayor número de reacciones alérgicas cuando se usa este tipo de plasma[9].

Habitualmente se suele considerar que el PFC, el PFC24h, el plasma de plasmaféresis (y cualquiera de ellos cuarentenados) son clínicamente intercambiables o igualmente eficaces ya que contiene la misma cantidad de factores de la coagulación[10].

Indicaciones de la transfusión de plasma

Existen pocos datos basados en la evidencia que respalden las indicaciones de la transfusión de plasma[11-14]. Aquí sólo comentaremos aquellos en los que exista una certeza razonable.

Déficit aislado de un factor de la coagulación

El plasma fresco congelado solo debe usarse en el tratamiento de las deficiencias heredadas aisladas de los factores de la coagulación cuando no se disponga de un producto fraccionado seguro contra virus. Actualmente su uso se limita al déficit de factor V o XI. Suele restringirse su uso a las siguientes circunstancias:

- Previa la realización de una cirugía o la realización de un procedimiento invasivo
- En caso de hemorragia grave.

Reversión del efecto del tratamiento anticoagulante

Los pacientes tratados con warfarina o sintrom tienen un déficit funcional de los factores vitamina-K dependientes de la coagulación (factores II, VII, IX, X, proteína C y S). Este déficit funcional puede revertirse con la administración de vitamina K .Se requieren unas 4-6 horas para que haga efecto la vitamina K por lo que cuando un paciente anticoagulado está sangrando o necesita una intervención urgente el plasma fresco congelado puede ser una buena opción.

Sin embargo la práctica habitual y algunas guías solo recomiendan el uso de plasma en estas condiciones si no se dispone de complejo protrombínico[15].

Coagulación intravascular diseminada

El único tratamiento curativo es el de la causa subyacente. El soporte transfusional solo está indicado en caso de sangrado. Se suele emplear una combinación del plasma, plaquetas y crioprecipitados. En ausencia de sangrado la transfusión de plasma no está indicada aunque las pruebas de coagulación se hallen muy alteradas[16].

Transfusión masiva (TM)

Los pacientes con una hemorragia grave y que requieren TM generalmente tienen una coagulopatía temprana y profunda que está presente al ingreso hospitalario. Estudios recientes han documentado que la coagulopatía aguda por traumatismo se asocia con hipoperfusión sistémica y se caracteriza por alteración de la coagulación e hiperfibrinolisis[17,18]. Las técnicas tradicionales de reanimación que utilizaban grandes cantidades de cristaloides y CH sin otros productos sanguíneos exacerbaban la coagulopatía. El objetivo estándar de la TM en los últimos años era suministrar cristaloides isotónicos y CH para mantener la normovolemia y el suministro de oxígeno a los tejidos. Esto, sin embargo, conducía con frecuencia a una coagulopatía dilucional, que se agravaba y aceleraba por la hipotermia, la acidosis, el deterioro de la función hepática inducida por el shock y la coagulación intravascular diseminada por lesión tisular[19].

Por lo tanto, el objetivo clave de los modernos protocolos de TM es la pronta administración de plasma y concentrados de plaquetas para detener el sangrado microvascular inducido por alteración de la hemostasia.

La reversión de la coagulopatía implica la normalización de la temperatura corporal, el control de la hemorragia y la transfusión de PFC, plaquetas y crioprecipitado según sea necesario.

Estudios recientes abogan por la siguiente estrategia en la TM[20-23]:

- Packs de CH, PFC y plaquetas en una proporción de 1:1:1 para evitar coagulopatías y trombocitopenias dilucionales y de consumo. Este enfoque (llamado reanimación hemostática) basado en un régimen más fisiológico, similar a la transfusión de sangre total, se ha asociado con una disminución de la mortalidad en trabajos recientes en situaciones de combate y de trauma civil.
- Limitar la infusión de cristaloides isotónicos para prevenir la coagulopatía dilucional y la trombocitopenia;
- Efectuar reanimación hipotensiva (Presión sistólica, 80 a 100 mm Hg) hasta que se haya establecido el control definitivo de la hemorragia;
- Monitorizar con frecuencia las pruebas de laboratorio (lactato arterial para evaluar la suficiencia de la reanimación, el calcio iónico, los electrolitos, pruebas de coagulación).

Tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

El tratamiento de elección para la PTT adquirida es el recambio de plasma (1,5 veces la volemia plasmática por sesión) que debe iniciarse lo antes posible y continuarse como mínimo dos días tras la obtención de la remisión de la enfermedad.

El recambio de plasma por aféresis consiste en extraer el plasma del paciente recambiándolo por plasma de donantes. Este procedimiento suministra la enzima deficitaria (ADAMS13) y retira los autoanticuerpos que inhiben la actividad de la ADAMS13 así como los multímeros de alto peso del factor von Willebrand (vWF). Al corregir el déficit de ADAMS13 se recupera la función de la enzima y se escinden de nuevo los multímeros de altos peso del vWF disminuyendo el riesgo de trombosis microvascular y revertiendo los síntomas[24,25].

A este tratamiento se suelen añadir glucorticoides (prednisona 1mg/kg/día) hasta 5-7 días de la remisión y luego ir bajando la dosis en 2-3 semanas.

Los tipos de plasma idóneos para esta indicación son el PFC, el PFC24h, el plasma de plasmaféresis, el plasma sobrenadante de crioprecipitados y cualquiera de ellos cuarentenados.

No es recomendable emplear el plasma fotoinactivado con azul de metileno por su menor eficacia[26,27]. En España no se dispone por el momento de plasma inactivado con solvente detergente.

Los infrecuentes casos de PTT congénita se tratan con infusión de plasma mensual.

Dosis de plasma a administrar

La dosis de plasma recomendada es de 10-20 mL/kg[11,12], aunque la experiencia demuestra que suele resultar escasa, si se emplean plasmas fotoinactivados deberá ajustarse la dosis. En general, resulta difícil predecir la respuesta clínica a una dosis dada de plasma por lo que es imprescindible monitorizar su efecto.

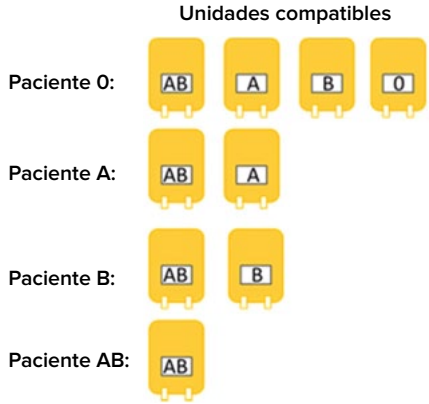
Velocidad de infusión

En el paciente no sangrante se suele infundir a 2-3 mL/kg/h. En caso de sobrecarga circulatoria e insuficiencia cardiaca congestiva bajaríamos a 1 mL/Kg/h. En los recambios de plasma la velocidad es sustancialmente más alta de 60-100mL/mn[12].

Compatibilidad transfusional

Es necesario respetar la compatibilidad ABO para la transfusión de plasma pues en el plasma de los donantes existen aloanticuerpos anti-A y anti-B (Fig. 5).

FIGURA 5. Compatibilidades transfusionales del plasma



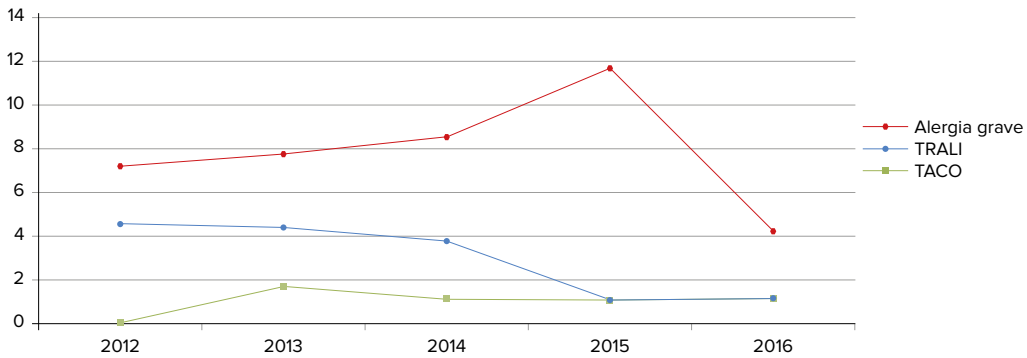
Riesgos de la transfusión de plasma

Las reacciones adversas a la transfusión de plasma incluyen las reacciones alérgicas, la sobrecarga de volumen (TACO), la lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI) y la transmisión de enfermedades infecciosas.

En la actualidad los riesgos de la transfusión de plasma son bajos. El registro ISTARE que recogió las reacciones adversas del período 2006-2012 de 25 países[28] encuentra (por 100 000 unidades transfundidas de plasma): 6 - 72,2 reacciones alérgicas; 0 - 1,2 lesiones pulmonares agudas (TRALI) y 0 - 0,6 reacciones de hipotensión.

En España en los últimos 5 años no se ha notificado ninguna infección transmitida por plasma y las principales reacciones adversas se exponen en la figura 6.

FIGURA 6. Principales reacciones adversas a la transfusión de plasma en España



3. BIBLIOGRAFÍA

Transfusión de plaquetas

1. Gaydos L, Freireich E,Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266: 905-909.

2. Higby DJ, Cohen E, Holland JF, et al: The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: A double blind study. *Transfusion* 1974; 14: 440-446.

3. Murphy S, Litwin S, Herring LM, et al: Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am J of Hem* 1982; 12:347-356.

4. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers. TOPPS Investigators. *New Eng. J. Med* 2013;368: 1771-80.

5. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open- label, multicentre, randomized study. Study Alliance Leukemia. *The Lancet* 2012;380: 1309-16.

6. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/ microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol*, 1997; 15:1143-1149.

7. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1870-1875.

8. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *BB & M*, 2002 ; 8:569-576.

9. Diedrich B, RembergerM, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10 × 10^9/L versus 30 × 10^9/L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2005; 45:1064-72.

10. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):283-299.

11. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):365-394.

12. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, et al. Effects of cardiac surgery on hemostasis. TransfusMed Rev 2006;20:230-41.

13. Boccardo P1, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004; Oct;30(5):579-89.

14. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusion, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.

15. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004; 44: 1143-1148.

16. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R,et al; PATCH Investigators.Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open- label,phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Jun 25;387(10038):2605-2613.

17. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, et al. Platelet transfusions are not associated with increased morbidity or mortality in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53: 279-87.

18. McGrath T, Koch CG, Xu M, et al. Platelet transfusions in cardiac surgery does not confer increased risk for adverse morbid outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 543-53.

19. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162:205-213.

20. Goodnough LT, Kuter DJ, McCullough J, et al. Prophylactic platelet transfusions from healthy apheresis platelet donors undergoing treatment with thrombopoietin. *Blood* 2001; 98: 1346-1351.

21. Sensebé L, Giraudeau B, Bardiaux L, et al. The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, randomized, open, blinded end point (PROBE) study. *Blood* 2005; 105: 862-864.

22. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362: 600-613.

23. Murphy & Gardner. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability– deleterious effect of refrigerated storage. *N Engl J Med* 1969; 280: 1094-8.

24. Becker, G.A., Tuccelli, M., Kunicki, T., Chalos, M.K. & Aster, R.H. (1973) Studies of platelet concentrates stored at 22° C and 4° C. *Transfusion* 1973; 13: 61-67.

25. Nair P.M., Pidcoke H.F., Cap A.P. & Ramasubramanian A.K. Effect of cold storage on shear-induced platelet aggregation and clot strength. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2014;77, S88–S93.

26. Nair PM, Pandya SG, Daloo SF el al. Platelet stored at 4° C contribute to superior clot properties compared to current standard-of-care through fibrin-crosslinking. *BJH* 2017. Jul;178(1):119-129.

27. Reddoch KM, Pidcoke HF, Montgomery RK,et al. Hemostatic function of apheresis platelets stored at 4° C and 22° C. *Shock* 2014; 41, 54-61.

28. Reddoch KM, Montgomery RK, Rodriguez AC, et al. Endothelium-derived inhibitors efficiently attenuate the aggregation and adhesion responses of refrigerated platelets. *Shock* 2016; 45, 220-227.

29. Yang J, Yin W, Zhang Y et al. Evaluation of the advantages of platelet concentrates stored at 4° C versus 22° C. *Transfusion* 2018; 58:736-748.

Transfusión de plasma

1. Ward GR: Transfusion of plasma. *Br Med J* 1918; 1:301.

2. Council on Pharmacy, Chemistry, AMA. Human blood plasma and serum. *JAMA* 1941; 117:934-935.

3. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA, et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion* 2016; 56 Suppl 2:S128.

4. Pusateri AE, Given MB, Macdonald VW, Homer MJ. Comprehensive US government program for dried plasma development. *Transfusion* 2016; 56 Suppl1:S16.

5. Cicchetti A, Berrino A, Casini M, et al. Health technology assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use. *Blood Transfus* 2016;14(July (4)):287-386.

6. Jain N, Kirschbaum N, Gaines A, Coignard B, et al. (2003) Pulmonary embolism in liver transplant setting associated with the use of solvent detergent plasma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1(Suppl. 1), abstract no. OC159.

7. Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2003, 121, 778-785.

8. Atance R, Pereira A, Ramírez B. Transfusing methylene blue-photoinactivated plasma instead of FFP is associated with an increased demand for plasma and cryoprecipitate. *Transfusion* 2001 Dec;41(12): 1548-52.

9. Mertes PM, Bazin A, Alla F, et al. Hypersensitivity reactions to blood components: document issued by the allergy committee of the French medicines and healthcare products regulatory agency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:171-8.

10. Dumont LJ, Cancelas JA, Maes LA, et al. The bioequivalence of frozen plasma prepared from whole blood held overnight at room temperature compared to fresh- frozen plasma prepared within eight hours of collection. *Transfusion* 2015; 55:476.

11. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004; 126(1):11-28.

12. Silvergleid AJ, Kleiman S, Tirnauer JS. Clinical use of plasma components. Up to date, jul 2018.

13. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ,et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010; Jun;50(6):1370-83.

14. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012; Aug;52(8):1673-86.

15. BCSH (1998) Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *British Journal of Haematology*, 101, 374-385.

16. Levi, M. & ten Cate, H. (1999) Disseminated intravascular coagulation. New England Journal of Medicine, 341, 586-592.

17. Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on- scene and hospital admission study. *Injury* 2012; 43: 26-32

18. HendricksonJE, Shaz BH, Pereira G, et al. Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients. *J Pediatr* 2012; 160: 204-9.e3

19. Pham HP and Shaz BH. Update on massive transfusion. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111 (S1): i71-i82.

20. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63(4):805-813.

21. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time- varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 148(2):127-136, 2013.

22. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 313(5):471-482, 2015.

23. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al. Fresh whole blood transfusions in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S.combat support hospital.World. *J Surg* 2008; 32: 2-6.

24. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325:393.

25. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347:589.

26. Alvarez-Larrán A, Del Río J, Ramírez C, et al. Methylene blue-photoinactivated plasma vs. fresh-frozen plasma as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2004 May;86(4):246-51.

27. De la Rubia J, Arriaga F, Linares D, et al. Role of methylene blue treated of fresh frozen plasma in the response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopic purpura. *British Journal of Haematology*,2001;114:721-723.

28. Saadah NH, van der Bom JG, Wiersum-Osselton JC, et al. Comparing transfusion reaction risks for various plasma products – an analysis of 7 years of ISTARE haemovigilance data. *British Journal of Haematology* 2018, 180, 727-734.

MANEJO DEL SANGRADO EN EL PACIENTE ANTICOAGULADO Y ANTIAGREGADO

Dra. Anna Millán
Banc de sang i teixits. Hospital Josep Trueta. Girona

ÍNDICE

1. Objetivos docentes.
2. Introducción.
3. Soporte transfusional en hemorragia severa.
4. Medidas generales para parar el sangrado.
5. Anticoagulantes parenterales.
6. Anticoagulantes orales.
7. Fármacos antiplaquetares.
8. Fármacos fibrinolíticos.
9. Bibliografía.

MANEJO DEL SANGRADO EN EL PACIENTE ANTICOAGULADO Y ANTIAGREGADO

1. OBJETIVOS DOCENTES

Conocer el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes, con especial foco en los nuevos anticoagulantes orales.

2. INTRODUCCIÓN

La terapia anticoagulante es una de las intervenciones médicas más frecuentes. Es la parte más importante del tratamiento y prevención de la trombosis en diferentes escenarios clínicos: tromboembolismo venoso agudo, fibrilación auricular, síndrome coronario agudo y en procedimientos cardíacos invasivos.

El sangrado es la complicación más importante y supone un riesgo para todos los anticoagulantes incluso si se mantienen en rangos terapéuticos correctos. El riesgo de hemorragia en los pacientes anticoagulados aumenta en pacientes con deterioro de la función renal, mayores de 75 años, pacientes con trastornos de la coagulación o con el uso concomitante de otros fármacos.

Mientras que las heparinas no fraccionadas y los cumarínicos, los anticoagulantes más ampliamente usados, tienen antídotos específicos, muchos de los nuevos anticoagulantes no disponen de agentes de reversión.

Además, las pruebas de coagulación de rutina no pueden ser usadas para determinar el grado de anticoagulación cuando se utilizan los nuevos fármacos, haciendo más complicado poder determinar en qué momento se ha resuelto el efecto anticoagulante. Es por eso que, en determinadas situaciones clínicas, se recomienda la realización de tests específicos de coagulación para cada fármaco.

Los fármacos antitrombóticos están siendo utilizados cada vez más frecuentemente en pacientes con alto riesgo hemorrágico. Aunque la hemorragia mayor es infrecuente, su manejo puede ser complicado, especialmente con los antitrombóticos para los que no existe antídoto o agente de reversión específico. El sangrado en pacientes en tratamiento antitrombótico se asocia a una alta morbimortalidad. Antes de iniciar cualquier tratamiento antitrombótico, se deben valorar los riesgos y beneficios acuradamente.

Se define hemorragia mayor como aquel sangrado que requiere intervención médica significativa como transfusión o cirugía. La hemorragia mayor generalmente requiere parar la terapia anticoagulante al menos temporalmente.

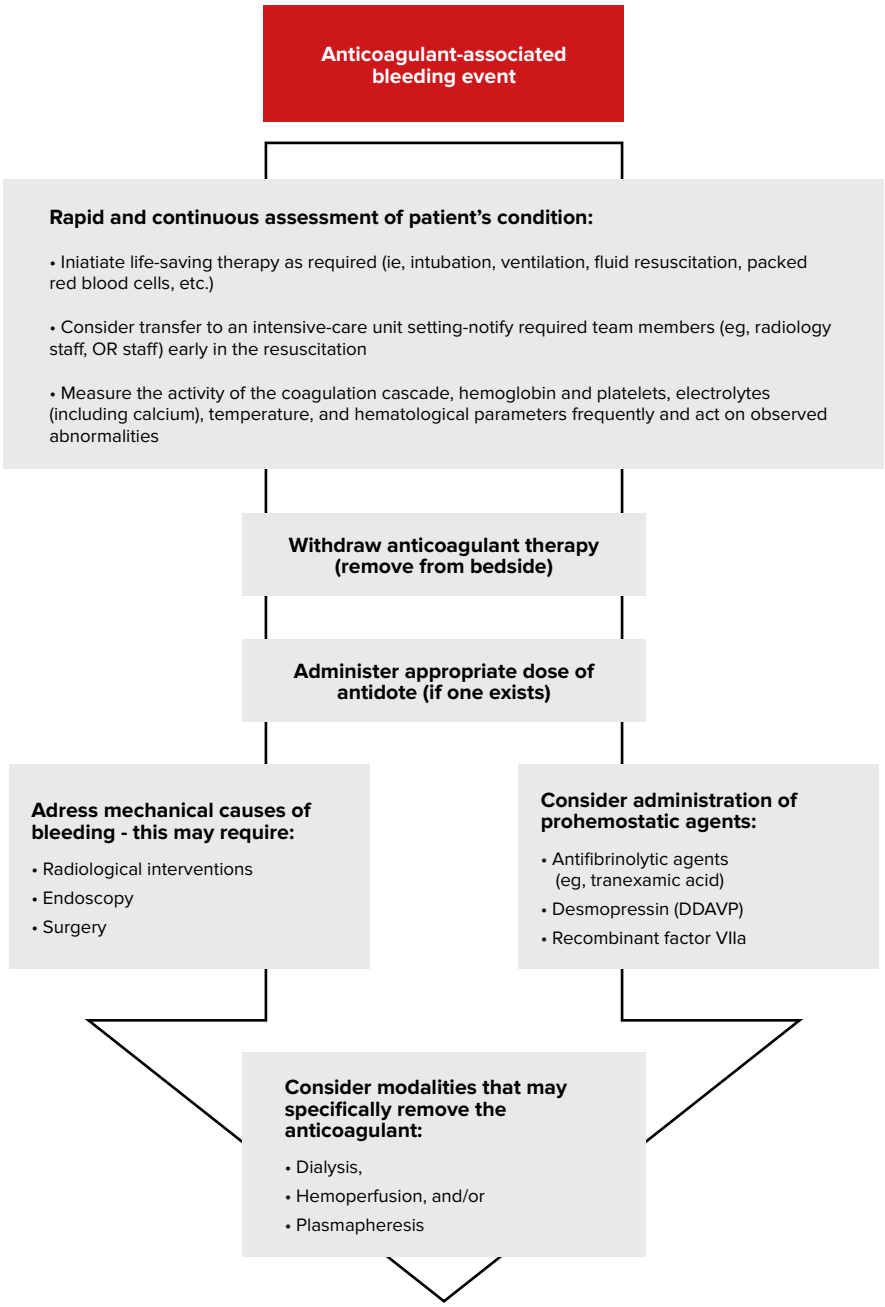
El tratamiento de los pacientes anticoagulados y/o antiagregados con hemorragia severa es una combinación de **soporte transfusional** y de **medidas para parar el sangrado**.

El soporte transfusional que se detalla a continuación **no** es específico del paciente anticoagulado y/o antiagregado.

3. SOPORTE TRANSFUSIONAL EN HEMORRAGIA SEVERA

El manejo de un paciente con hemorragia severa tiene tres elementos: evaluación y reanimación (Soporte Vital Avanzado), control local del sangrado (técnica quirúrgicas, radiológicas y endoscópicas); y tratamiento hemostático, incluyendo soporte transfusional[1] (ver Figura 1 a continuación).

FIGURA 1. Patient management strategies when treating a major bleeding event



Mark A. Crowther, and Theodore E. Warkentin Blood 2008;111: 4871-4879.

A continuación se detallan los componentes sanguíneos que se usan en adultos en hemorragia severa[2]:

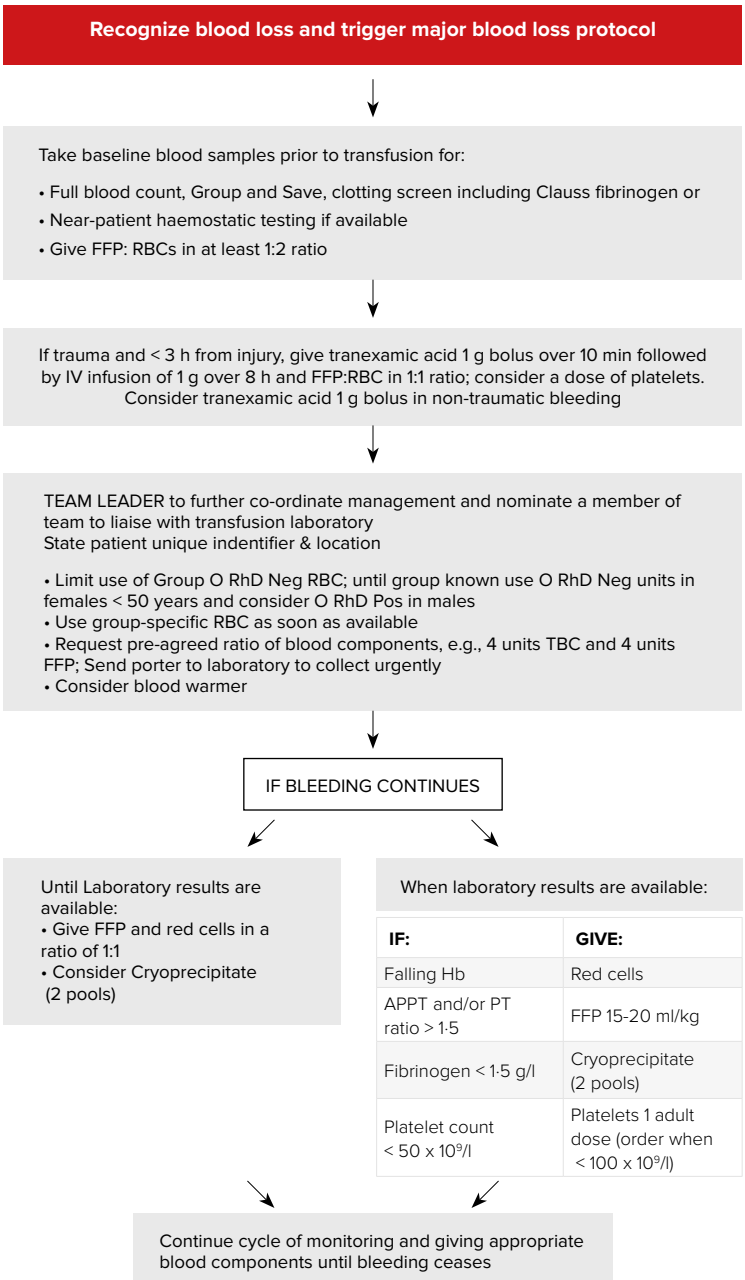
Blood component	Storage conditions and shelf life	Volume per pack	Dosing regimes	Additional points
Red cells in additive solution	Up to 35 d at +2 – +6°C	MPV: 282 ml ±32 ml	Order 4–6 units initially, see text for choice of group	Rate of administration guided by rate of blood loss and haemodynamic compromise, aiming to maintain oxygen delivery to tissues. At high rates, blood should be given through a warming device
FFP (from one donor) or MB-FFP if recipient born after 1 January 1996 OR SD-FFP (pooled)	FFP: 36 months when frozen. Once thawed: 4 h at 22°C, 24 h at 4°C SD-FFP: Once thawed: 4 h at 22°C or 8 h at 4°C	FFP MPV: 273 ml ± 17 ml SD-FFP 200 ml	FFP: order 15-20 ml/kg in first instance	Allow time for thawing – order in anticipation
Platelets. Apheresis from a single donor or pooled from 4 whole blood donations	Up to 7 d at 22 ±2°C on an agitator rack	Apheresis MPV: 215 ml ± 53 ml Pooled MPV: 310 ml ± 33 ml	Order 1 adult therapeutic dose, monitor platelet count and aim to maintain platelet count >50 × 10^9/l	Use a blood- or platelet-giving set with integral filter (170–200 µm). There should be close communication between NHSBT and the transfusion laboratory to enable timely platelet transfusion. Anticipate need for further platelets in on-going bleeding as platelet count falls below 100 × 10^9/l
Cryoprecipitate.(pooled from 5 donations) (MB cryoprecipitate for those born after 1 January 1996)	36 months when frozen. Can be stored for up to 4 h at ambient temperature	MPV: 152 ml ± 12 ml	Order 2 packs (2 × 5 unit pools) and aim to keep fibrinogen >1·5 g/l. See text for further details	Allow time for thawing – order in anticipation

***British Journal of Haematology*, 2015, 170, 788–803.**

FFP, *fresh frozen plasma*; MB-FFP, *methylene blue-treated FFP*; SD-FFP, *solvent detergent-treated FFP*; MPV, *mean pack volume*; NHSBT, *National Health Service Blood and Transfusion*.

A modo de ejemplo, se muestra en la siguiente figura:

FIGURA 2. Algorithm for the management of major haemorrhage[2]



British Journal of Haematology, 2015, 170, 788–803.

Recomendaciones

• Los hospitales deben tener mecanismos para asegurar que los concentrados de hematíes están rápidamente disponibles para hemorragias severas (1C).

• No existe indicación para requerir concentrados de hematíes "frescos" (< 7 días) en hemorragias, a la espera de publicación de ensayos clínicos definitivos (2B).

• Regularmente se deben realizar pruebas de hemostasia seriadas incluyendo recuento de plaquetas, TP, TTPa y fibrinógeno, desde y después de la reanimación, cada 30-60 min dependiendo de la severidad de la hemorragia, para guiar y asegurar el uso apropiado de los componentes sanguíneos (1C).

• El uso de PFC debe ser parte inicial de la reanimación de la coagulopatía en la hemorragia severa.

• Si no se dispone de pruebas de laboratorio, y el sangrado no ha cesado, se debe transfundir más PFC al menos a una ratio 1:2 con concentrados de hematíes (2C).

• El uso de PFC no debe retrasar la suplementación con fibrinógeno si se necesita (2C).

• Se debe suplementar con fibrinógeno si el nivel de fibrinógeno cae por debajo de 1.5 g/l (1C). El crioprecipitado es la fuente de fibrinógeno estándar.

• En la hemorragia severa se debe mantener un recuento de plaquetas > 50 x 10^9/l (1B); se sugiere pedir plaquetas si existe hemorragia activa y el recuento de plaquetas ha caído por debajo de 100 x 10^9/l (2C).

4. MEDIDAS GENERALES PARA PARAR EL SANGRADO[3,4]

Medidas no farmacológicas

En la mayoría de los casos, simples medidas no farmacológicas y la estabilización del paciente mientras el antitrombótico es eliminado, son suficientes para tratar o prevenir el sangrado.

La plasmaféresis o la hemofiltración permiten reducir rápidamente la concentración plasmática de los antitrombóticos no unidos a proteínas.

Medidas no farmacológicas
Suspender el fármaco antitrombótico.
Documentar el momento y la cantidad de la última dosis y la presencia de insuficiencia renal o hepática preexistente.
Estimar la semivida y la duración del efecto inducido por el fármaco.
Evaluar la fuente de sangrado.
Pedir hemograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno, creatinina.
Si está disponible, pedir un test de laboratorio específico para medir el efecto antitrombótico del fármaco.
Corregir el compromiso hemodinámico con fluidoterapia y transfusión de hematíes.
Aplicar presión mecánica, si es posible. Utilizar medidas endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas.

Medidas farmacológicas

Tratamientos prohemostáticos farmacológicos y derivados sanguíneos
Ácido tranexámico
Desmopresina
Plasma fresco congelado
Crioprecipitado
Transfusión de plaquetas
Concentrado de fibrinógeno
Concentrado de complejo protrombínico (CCP)
Factor VIIa recombinante

Los **agentes antifibrinolíticos** incluyen **ácido tranexámico** y **ácido ε-aminocaproico**. Pueden ser usados en sangrado severo y ambos pueden administrase por vía oral o por vía endovenosa. La dosis habitual de ácido tranexámico es 1-1.5 g cada 8-12 horas durante la duración de la hemorragia. La excreción de ácido tranexámico es altamente dependiente de la función renal, así que el intervalo entre dosis debe ser aumentado en pacientes con insuficiencia renal. La dosis de ácido ε-aminocaproico depende de la urgencia de la necesidad de reversión del sangrado; se inicia típicamente a dosis de 2 g endovenosos cada 6 horas. También puede ser administrado por vía oral a 3 g/6-8h.

La **desmopresina (DDAVP)** puede usarse en situaciones de disfunción de plaquetas como en la uremia o en pacientes en tratamiento con fármacos antiplaquetares. Su dosis es de 0.3 µg/kg por vía subcutánea o endovenosa, y puede mejorar la función plaquetar por varias horas. Más de dos dosis de desmopresina a menudo conllevan taquifilaxis.

Aunque no existen datos de calidad sobre la eficacia de antifibrinolíticos y/o desmopresina en el sangrado por anticoagulantes orales directos, dado su bajo riesgo de trombosis, su bajo coste, su amplia disponibilidad, estos fármacos podrían ser apropiados para estos pacientes.

El **Factor VII activado recombinante (rFVIIa, Novoseven®)**, los **concentrados de complejo protrombínico (CCP)** y el **CCP activado (CCPA)** a menudo se consideran agentes para revertir el efecto de los fármacos antitrombóticos.

No obstante, la utilización de rFVIIa fuera de indicación para el tratamiento de sangrado crítico se asoció a trombosis arterial en un 5.5% vs 3.2% en placebo, en todos los grupos de pacientes, y en 10.8% vs 4.1% en placebo, en los pacientes >75 años.

La eficacia de rFVIIa como agente de reversión ha sido demostrada in vitro, en estudios animales y en estudios de casos únicos, sujetos a sesgo de publicación.

La reversión del efecto de los fármacos antitrombóticos es una indicación no aprobada de rFVIIa pero esta droga a menudo se considera como **última opción** cuando las otras medidas han fallado, y los riesgos y beneficios están documentados cuidadosamente.

Los **CCP** son concentrados de factores de la coagulación y anticoagulantes purificados de plasma. Contienen altos niveles de 3 o 4 factores de la coagulación (II, IX y X en el CCP de 3 factores; II, VII, IX y X en el CCP de 4 factores), junto con proteína C y S. Su eficacia se ha estudiado en la reversión de la anticoagulación con warfarina, pero con los anticoagulantes orales directos los datos se limitan a experiencias con voluntarios sanos y modelos animales.

Los **CCPa (FEIBA: Factor VIII inhibitor bypassing activity)** son CCP que contienen al menos un factor en forma activa. En FEIBA el factor VII está mayoritariamente activado. Los CCPa se han desarrollado y usado para el tratamiento de pacientes con hemofilia que tienen un factor inhibidor específico. No existen datos de calidad de pacientes con sangrado asociado a anticoagulantes orales directos que apoyen el uso de estos productos; no obstante, se ha descrito su uso en case reports, pequeñas series de casos y en investigación preclínica. Cuando se usa, se empieza a dosis de 50 unidades/kg.

Con la excepción del uso de CCP para revertir la warfarina u otros anti-vitamina-K, existe muy poca evidencia a favor del uso de CCP y CCPA como agentes de corrección de otros fármacos antitrombóticos.

CCP y CCPA pueden aumentar el riesgo de trombosis aunque no han sido evaluados en metaanálisis a gran escala. Puede considerarse su uso en situaciones críticas o de sangrado refractario, después de haber evaluado el riesgo de trombosis.

En un metaanálisis recientemente publicado se examina la seguridad y la eficacia de 4F-CCP para el manejo de las hemorragias mayores relacionadas con el tratamiento con inhibidores directos de FXa. Debido a la falta de un grupo control, resulta imposible saber si 4F-CCP es más efectivo que el tratamiento de soporte aislado. Por ejemplo, sin la comparación con un grupo control, no puede evidenciar si la mejora en el volumen de los hematomas en los pacientes con hemorragia intracraneal en los pacientes se hubiera producido sin la administración de 4F-CCP. Debido al elevado coste y a la baja disponibilidad de los agentes específicos para la reversión del efecto de los inhibidores directos de FXa, el tratamiento con 4F-CCP pudiera ser razonable; pero

serán necesarios estudios con grupo control para poder determinar si la reversión con 4F-CCP es más efectivo que únicamente el tratamiento de soporte.

En la siguiente tabla se muestran los diferentes concentrados de complejo protrombínico disponibles.

TABLA. PPC products available in the United States

Unactived prothrombin complex concentrates (PCCs)	
4 factor: • Kcentra	Contain coagulation factors II, VII, IX, and X in anctive forms
3 factor: • Bebulin VH • Profilnine SD	Contain factors II, IX, and X (little to no factor VII)
Activated prothrombin complex concentrates (aPCCs)	
4 factor: • FEIBA NF	Contain coagulation factors II, VII, IX, and X; factor VII is mostly activated*

The table lists 4- and 3- factor (which contain little to no factor VII) PCC products available in the United States. PCCs also contain proteins C and S, and some contain heparin from the purification. Unactivated factors are proenzymes (inactive precursor proteins). Activated factors have higher enzymatic activity. Refer to UptoDate topics on warfarin reversal for use of these products. Lcentra is sold in Canada as Octaplex.

PCCS: prothrombin complex concentrates; FEIBA NF: factor eight inhibitor bypassing activity, nanofiltered.
* A single-factor product containing recombinant activated human factor VII (rFVIIa) is also available.

El **plasma fresco congelado (PFC)** puede estar indicado como agente de reversión de warfarina u otros fármacos anti-vitamina K (si no están disponibles CCP) y como fuente de factores de la coagulación en hemorragia mayor. No obstante, el PFC no tiene eficacia probada como agente de reversión para fármacos antitrombóticos, a parte de la warfarina, incluso aquellos que producen prolongación del tiempo de protrombina (TP) o del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) por inhibición de los factores de coagulación.

Los **concentrados de crioprecipitado** contienen fibrinógeno, factor VIII/Factor de Von Willebrand, y factor XIII; 10 unidades elevan en 0,7g/L el fibrinógeno en un adulto de peso medio.

5. ANTICOAGULANTES PARENTERALES[3,4]

Heparina no fraccionada (HNF)

A dosis terapéuticas endovenosas, la vida media plasmática de la HNF es de 45-90 minutos, debido a la rápida eliminación celular. No obstante, a dosis más altas, este mecanismo se satura y la eliminación renal resulta en una vida media más larga. La actividad de la HNF se puede monitorizar con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de coagulación activado (TCa) o métodos tromboelastométricos.

Dada la corta vida media de la HNF, el tratamiento o la prevención del sangrado a menudo se consigue parando la HNF y con medidas generales.

La HNF se puede revertir rápidamente son sulfato de protamina. La dosis de protamina se calcula a partir la cantidad de HNF administrada en las dos horas previas, teniendo en cuenta que 1 mg de protamina neutraliza 80-10unidades de HNF.

La vida media de la protamina es de 7 minutos, por tanto, se puede necesitar dosis continuadas de protamina si se ha administrado la HNF por vía subcutánea, dado que se produce entrada a la circulación retardad de la HNF. El efecto de reversión de la protamina se puede monitorizar con el TTPa.

La protamina puede causar reacciones alérgicas graves, hasta en el 10% de los pacientes; y los factores de riesgo son exposiciones a la protamina previas, el ritmo de infusión, vasectomizados y alergia al pescado (la protamina deriva del esperma de pescado y forma una sal inactiva estable con la heparina. A los pacientes de riesgo se les puede premedicar con corticoesteroides y antihistamínicos. A dosis altas, la protamina puede tener un efecto anticoagulante y antiagregante significativo.

Recomendaciones

- ***Parar la infusión de HNF y medidas hemostáticas generales* son generalmente suficientes para parar o prevenir el sangrado (2C).**
- **El *sulfato de protamina* (1 mg per 80-100 unidades de HNF) revierte completamente la HNF, pero debe administrarse a ritmos de infusión inferiores a 5 mg/min para minimizar el riesgo de reacciones adversas.**
- **La dosis máxima de protamina recomendada de 50 mg es suficiente para revertir la HNF en la mayoría de situaciones.**

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) derivan de la HNF (despolimerización química o enzimática). Las tasas de actividad de anti-Xa a anti-IIa varían entre productos dependiendo de la longitud de la cadena de HBPM. No obstante, la vida media de la actividad anticoagulante de las HBPM es de aproximadamente 4 horas. La actividad de las HBPM se puede monitorizar con el test anti-Xa. Aunque las HBPM prolongan el TTPa, este test no se debería utilizar para evaluar el efecto del fármaco.

En base a estudios animales y con voluntarios sanos, el sulfato de protamina revierte aproximadamente el 60% de las HBPM. El mayor estudio con pacientes en los que se usó protamina describió 3 pacientes que requirieron cirugía emergente y 14 que sangraron activamente mientras recibían HBPM y recibieron protamina a las dosis sugerida por la guía ACCP (American College of Chest Physicians). La protamina previno el sangrado excesivo en todos los pacientes quirúrgicos y fue efectiva en 8 de 12 pacientes evaluables con sangrado activo. Los niveles de anti-Xa después de la administración de sulfato de protamina no se correlacionaban con la probabilidad de sangrado persistente.

Estudios animales con rFVIIa para revertir HBPM muestran resultados contradictorios. Los datos registrados indican uso exitoso de rFVIIa en 6 pacientes con sangrado significativo, 2 de los cuales también recibieron CCP pero ninguno de los que recibió sulfato de protamina. Las dosis de rFVIIa variaban entre 20 y 120 µg/kg.

Recomendaciones

• *Administración de HBPM* en las 8 horas previas *a requerir corrección de la anticoagulación:* dar sulfato de protamina (1 mg per 100 unidades anti-Xa de HBPM). Si no es eficaz, considerar una dosis extra de protamina a 0.5 mg per 100 unidades anti-Xa (2C). El sulfato de protamina debe administrase a ritmos de infusión inferiores a 5 mg/min para minimizar el riesgo de reacciones adversas.

• *Administración de HBPM en* más de 8 horas *previas a requerir corrección de la anticoagulación:* considerar dosis más bajas de sulfato de protamina (2C).

• Considerar el uso de rFVIIa si persiste el sangrado que compromete la vida del paciente a pesar del sulfato de protamina y el marco temporal sugiere que existe efecto residual de la HBPM contribuyendo al sangrado (2C).

Fundaparinux

Fundaparinux es un pentasacárido sintético con actividad indirecta anti-Xa que alcanza actividad antitrombótica estable a las 3-4 horas de uso. La vida media plasmática es de 17-20 horas con función renal normal y hasta de 72 horas cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

No existe antídoto específico para fundaparinux. Estudios in vivo y ex vivo sugieren que el rFVIIa permite al menos una corrección parcial de los test de coagulación globales. Un estudio placebo controlado con voluntarios sanos tratados con fundaparinux a dosis terapéuticas y 90 µg/kg de rFVIIa demostró la corrección de los tiempos de la coagulación alargados y restablecimiento parcial de la generación de trombina. Se ha demostrado eficacia clínica parcial de rFVIIa en series de casos pequeñas.

Recomendaciones

• No existe antídoto específico para fundaparinux. El manejo del sangrado debería hacerse con el *cese del tratamiento* y con *medidas hemostáticas generales* (2C).

• Se debería considerar el uso de *rFVIIa* en sangrado crítico (2C).

Otras drogas antitrombóticas como **Danaparoide, Bivalirudina** o **Argatroban**, de uso menos común, tampoco disponen de antídoto específico y el manejo del sangrado cuando se usan estas drogas incluye parar el tratamiento y medidas hemostáticas generales

6. ANTICOAGULANTES ORALES[3,4]

Dentro de este grupo de fármacos se incluyen los fármacos anti vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales directos. En el siguiente gráfico se resumen los sitios de acción de los diferentes anticoagulantes parenterales y orales:

Fármacos anti-vitamina K

El efecto anticoagulante de los fármacos anti vitamina K resulta del descenso en las formas carboxiladas de los factores II, VII, IX, y X.

El manejo de los pacientes en tratamiento con estos fármacos es complicado dadas las interacciones farmacológicas y la variaciones en el contenido en vitamina K de la dieta. Las fluctuaciones en el efecto anticoagulante de los anti-vitamina K exponen a los pacientes a riesgo de sangrado y trombosis. Aunque es inconveniente para los pacientes, la monitorización del INR permite titular los fármacos anti vitamina K.

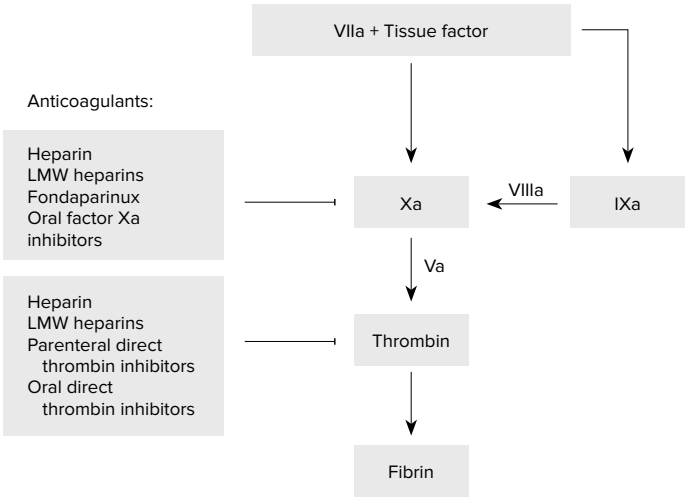
Warfarina: Tiene una vida media de 36-42 h, así que se requieren varios días para alcanzar su efecto anticoagulante cuando se inicia y para reducirlo cuando se cesa el tratamiento.

Otros vitamina K antagonistas

Mientras que la warfarina es el cumarínico más usado en Reino Unido y Estados Unidos, otros antivitamina K como acenocumarol (Sintrom®), fenprocumon (Marcoumar®) o fenindiona (Dindevan®) se usan en otros países. Todas estas drogas reducen los niveles funcionales de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) pero tienen diferentes vidas medias efectivas. Después de parar la administración del tratamiento, el efecto anticoagulante de fenprocunom es más duradero que el de acenocumarol. Los principios de reversión de su efecto anticoagulante con vitamina K y CCP son los mismos que para warfarina. No obstante, se debe considerar la administración de vitamina K añadida para corregir a los fármacos anti vitamina k con vidas medias más largas.

A continuación se muestra dos esquema (figura 3 y figura 4) del efecto de los diferentes anticoagulante sobre la cascada de la coagulación.

FIGURA 3. Coagulation cascade: Anticoagulant effects



LMW heparins include enoxaparin, dalteparin, and tinzaparin.

Unfractionated heparin and LMW heparin inhibit both factor Xa and thrombin; the effect of LMW heparins on thrombin is less than that of unfractionated heparin. Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide based on the minimal antithrombin-binding region of heparin that inhibits factor Xa. LMW heparins, unfractionated heparin, and fondaparinux inhibit clotting factors by binding to antithrombin.

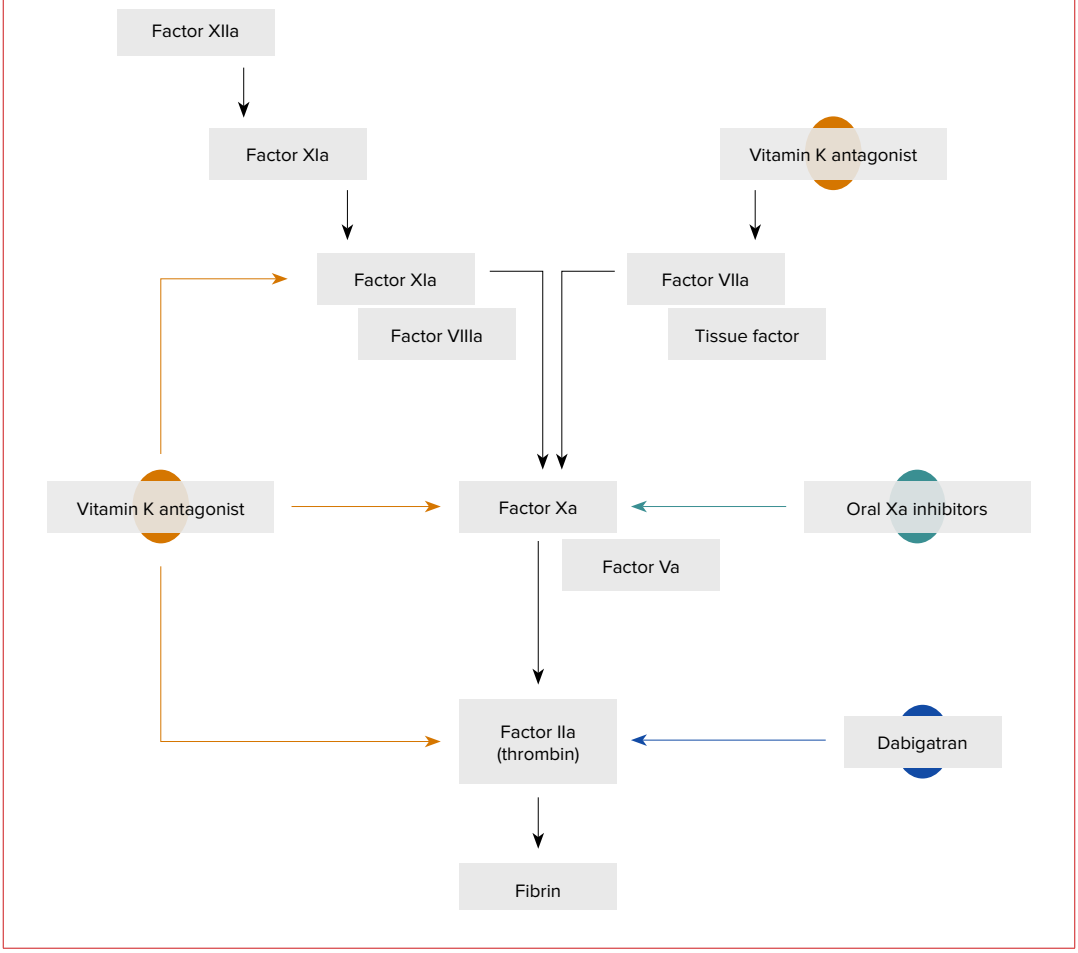
Oral direct factor Xa inhibitors include apixaban, rivaroxaban, and edoxaban. Parenteral direct thrombin inhibitors include argatroban and lepirudin. Oral direct thrombin inhibitors include dabigatran.

Coagulation factors are shown as Roman numerals. Only the activated forms (with the suffix "a") are shown for simplicity.

Thrombin is also known as factor IIa.

LMW: low molecular weight.

FIGURA 4. Simplified coagulation cascade and sites of activity of oral anticoagulants



BMJ 2015;351:h2391.

Recomendaciones

• Todos los hospitales en los que se usa warfarina deberían disponer de CCP autorizado de cuatro factores (1C).

• La reversión emergente de la warfarina en sangrado mayor se debe hacer con 25-50 U/kg de CCP de cuatro factores y 5 mg de vitamina K endovenosa (1B).

• No se recomienda el uso de rFVIIa en la reversión emergente de la anticoagulación (1B).

• El *PFC* produce una *reversión de la anticoagulación subóptima* y sólo se debería usar si no se dispone de CCP (1C).

• La reversión de la anticoagulación en *sangrado no mayor* se debe hacer con 1-3 mg de vitamina K endovenosa (1B).

• Los pacientes con *INR > 5 sin sangrado* deberían evitar 1-2 dosis de warfarina y disminuir su dosis de mantenimiento (1B). Se debe *investigar la causa de la elevación del INR* (1C).

• *Pacientes asintomáticos con INR > 8* deberían recibir 1-5 mg de vitamina k oral (1B). Se debería recomprovar el INR al día siguiente por si es necesaria un dosis adicional de vitamina K.

• Para *cirugías que requieren reversión de la warfarina que se puede demorar 6-12 horas*, el INR se puede corregir con vitamina K endovenosa. Para *cirugías que requieren reversión de la warfarina que no se puede demorar*, el INR se puede corregir con CCP y vitamina K endovenosa. *El CCP no debe ser utilizado para permitir cirugías electivas o no urgentes* (2C).

Principales diferencias entre Warfarina y Acenocumarol		
Mecanismo de acción	Antagonista vitamina K	
Nombre comercial	Sintrom	Aldocumar
Frecuencia	c/24h	c/24h
Eliminación renal	60%	92%
Inicio efecto	24-48h	36-72h
Semivida (h)	8-11h	31-51h
Duración efecto	2 días	5 días

Recomendaciones

• La *reversión emergente* de fenprocumon, acenocumarol o fenindiona se debe hacer con 25-50 U/kg de CCP de cuatro factores y 5 mg de vitamina K endovenosa (1B).

• Para *sangrados menos severos o para corregir la sobrecoagulación,* 1-5 mg de vitamina k oral es suficiente.

El efecto del tratamiento con CCP puede ser monitorizado en base a la determinación de INR:

TABLA. Prothrombin complex concentrate or fresh frozen plasma doses in patients with major bleeding used in the study by Sarode and colleagues

Baseline INR	4F-PCC dose, IU per kg body weight[a]	Fresh frozen plasma mL per kg body weight[a]
2 to ≤ 4	25	10
4 to ≤ 6	35	12
> 6	50	15

Maximum dose ≤ 5000 IU of 4F-PCC or ≤ 1500 mL FFP
4F-PCC 4-factor prothrombin complex concentrate, *INR* international normalized ratio
*Dose calculation based on 100 kg body weight for patients weigh-ing > 100 kg.

En el caso especial de la hemorragia intracraneal asociada al tratamiento con fármacos anti-vitamina K[5], se debe tener en cuenta:

TABLA. Management of VKA-associated ICH

Management of VKA-associated ICH:
Inmediate INR reversal using 4-factor PCC (25-50 IU/kg BW) and vitamin K (10 mg)
Targeting complete reversal INR < 1.3 as soon as possible, at least within 4 h
Timely and serial INR measurements within acute phase
Intensive systolic blood pressure reduction, targeting 140 mmHg
Avoid hypotension, i.e., systolic blood pressure level below 100-120 mmHg

Inhibidores directos de la trombina orales: Dabigatran (Pradaxa®)[6,7,8]

Dabigatran está comercializado en nuestro país para la indicación de **profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla** y para la **prevención del ictus en fibrilación auricular no valvular**. Administrado oralmente, dabigatran alcanza niveles plasmáticos en 2-3 horas. Si la función renal es normal, la vida media es de 13 horas (rango 11-22 h). Dabigatran se elimina en un 80% a través el riñón y tiene una vida media más larga en pacientes con insuficiencia renal (vida media plasmática 22-35 h con aclaramientos de creatinina < 30 ml/min).

Se usa como tromboprofilaxis en cirugía a dosis de 150-220 mg al día y para prevención de ictus en fibrilación auricular (FA) a dosis de 110 o 150 mg dos veces al día.

En el estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) sobre dabigatran en fibrilación auricular, el riesgo anual de sangrado era de 2.71% y 3.11% con 110 y 150 mg de dabigatran respectivamente, comparado con 3.36% para pacientes tratados con warfarina; en cambio se registró **una incidencia más alta de hemorragia digestiva grave en los pacientes tratados (1,6 por 100 años-paciente) que en el grupo tratado con warfarina** (1,1 por 100 años-paciente). Dado que estos ensayos restringían la inclusión de algunos pacientes, como aquellos con peso extremo, insuficiencia renal significativa y múltiples comorbilidades, el riesgo real de sangrado en la práctica clínica es probable que sea más elevado.

Una ventaja importante de dabigatran es que su uso no requiere monitorización de su concentración o efecto, pero es también una desventaja porque en un paciente que sangra es difícil estar seguro de su concentración ya que su efecto es muy variable en los diferentes tests de coagulación estándares. Un tiempo de trombina normal y un TTPa normal implican que es muy improbable un alto nivel de dabigatran en el paciente.

No existen ensayos clínicos u otros estudios con alta evidencia sobre el manejo del sangrado en pacientes tratados con dabigatran. Van Ryn et al (2009) mostraron in vitro que el carbón activado era capaz de unirse a dabigatran, y que podría ser razonable recomendar carbón activado oral a paciente que sangran si hubieran recibido dabigatran en menos de 2 horas para prevenir la absorción. En vista de la relativamente corta vida media de dabigatran, el sangrado menor se debería tratar evitando las futuras dosis y con medidas generales, como presión directa, intervención quirúrgica simple y fluidoterapia.

En una emergencia, el aclaramiento plasmático de dabigatran podría acelerarse con hemodiálisis o hemofiltración dada su relativamente baja unión a proteínas plasmáticas (35%).

Hasta ahora, los datos sobre rFVIIa y CCPA son preliminares y no concluyentes y no se basan en humanos que sangran; no obstante, hasta que estén disponibles nuevos conocimientos, parece razonable probar estos productos en pacientes en que el sangrado comprometa la vida, individualizando en cada caso.

Inhibidores directos de Xa orales: Rivaroxaban (Xarelto®) y Apixaban (Eliquis®)[6,7,8]

Aunque se están desarrollando varios inhibidores directos de Xa orales, sólo 2 han sido aprobados para su uso en **profilaxis y/o tratamiento de tromboembolismo venoso y para la prevención de ictus en la fibrilación auricular.**

Después de una dosis administrada por vía oral, tanto rivaroxaban como apixaban alcanzan un pico a las 3 horas y tienen vidas medias de 7-9 y 9-14 respectivamente, en pacientes con función renal normal. En ambos casos, el 75% se metaboliza en el hígado y el 25% se excreta inalterado por el riñón.

En el estudio ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), en riesgo anual de sangrado mayor fue de 3.6 para 20 mg diarios de rivaroxaban y 3.4% para warfarina (Patel et al, 2011): para hemorragia digestiva grave se observó un riesgo más alto con rivaroxaban. En el estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) que comparaba apixaban 5 mg dos veces al día con warfarina en fibrilación auricular, los riesgos anuales de sangrado mayor fueron de 2.13% y 3.09%, respectivamente (Granger et al, 2011). No se observaron diferencias en el riesgo de hemorragia digestiva grave entre rivaroxaban y warfarina. Dado que estos ensayos restringían la inclusión de algunos pacientes, como aquellos con peso extremo, insuficiencia renal significativa y múltiples comorbilidades, el riesgo real de sangrado en la práctica clínica es probable que sea más elevado.

Dado que estas drogas muestran una alta unión a proteínas plasmáticas, no esperable que se puedan dializar. Para sangrado menor, dada su corta vida media, medidas de soporte como presión directa, intervención quirúrgica menor y fluidoterapia deberían usarse. No existe antídoto para usar en pacientes con sangrado mayor en tratamiento con rivaroxaban o apixaban. En su ausencia, se ha investigado el tratamiento con rFVIIa, CCP y CCPA in vitro, in vivo y en modelos animales. Aunque hasta el momento los datos disponibles sobre reversión del efecto anticoagulante son con rivaroxaban, en vista de su común forma de acción, se esperarían resultados similares, pero necesitan ser probados. En ausencia de antídoto, y en base a estudios animales, CCP, rFVIIa y CCPA pueden probarse teniendo en cuenta cuidadosamente los riesgos de estos productos.

Recomendaciones

- **El manejo del sangrado debería hacerse con el cese del tratamiento y con medidas hemostáticas generales: antifibrinolíticos (2C).**
- **En *pacientes sangrantes* que han recibido una *dosis de dabigatran en las últimas dos horas,* considerar carbón activado oral para prevenir más absorción (2C).**
- **Si se puede disponer de ello rápidamente, la hemodiálisis, la hemofiltración y la hemoperfusión de carbón ofrecen la posibilidad aumentar el aclaramiento de la droga activa (2C).**
- **En *situaciones de sangrado que pone en peligro la vida de los pacientes*, además del tratamiento con antifibrinolíticos y la eliminación del fármaco con carbón activado oral y/o hemodiálisis, se sugiere el uso de idarucizumab (2C).*Si no se dispone de* idarucizumab se recomienda el uso de CCPa (FEIBA) (2C). *No se debería administrar idarucizumab y CCPa juntos.* Dada la experiencia limitada en el uso de idarucizumab, y que el tratamiento con CCPa comporta un riesgo sustancial de trombosis, se debería evitar el uso de estos fármacos excepto en circunstancias clínica extremas. En pacientes con hemorragias menos severas, se sugiere no usar CCPA o idarucizumab (2C).**

TABLA. Trials of warfarin versus newer anticoagulants in AF*¶

	Baseline characteristics				
	Study drug and dose	**Mean $CHADS_2$ score**	**Percent on aspirin**	**Primary outcome**	**Major bleeding definition**
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice per day 150 mg twice per day	2.1	40	All stroke and systemic embolism	Reduction in hemoglobin of at least 2 g/dL [20 g/L] or symptomatic bleeding in critical organ
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg once per day$^{\Delta}$	3.5	36	All stroke and systemic embolism	Major and non-major clinically relevant bleeding
ARISTOTLE	Apizaban 5 mg twice per day$^{\lozenge}$	2.1	31	All stroke and systemic embolism	Overt bleeding plus fall in hemoglobin of at least 2 g/dL [20 g/L] or transfusion of 2 units of packed red blood cells, occurring at a critical site, or resulting in death

		Outcome event rates (percent/yr) (new agent/warfarin)					
		Primary outcome	**Major bleeding**	**Death**	**Stroke (all)**	**Stroke (hemorrhagic)**	**Percent time in INR range**
RE-LY	110 mg	1.53/1.69 (A)	2.71/3.36 (C)	3.75/4.13	1.44/1.57	0.12/0.38 (C)	64
	150 mg	1.11/1.69 (B)	3.11/3.36	3.64/4.13	1.01/1.57 (C)	0.10/0.38 (C)	64
ROCKET-AF	As treated analysis	1.70/2.20 (A)	3.60/3.40	1.90/2.20	2.61/3.12	0.50/0.70 (C)	55
	intention to treat analysis	2.10/2.40 (A)	...	4.50/4.90	...	...	...
ARISTOTLE		1.27/1.60 (B)	2.13/3.09 (B)	3.52/3.94	1.19/1.51	0.24/0.47 (C)	62

$CHADS_2$: estimate of stroke risk; (A): statistically significant for noninferiority; (B): statistically significant for superiority; (C): statistically significant.
* Target INR 2.0 to 3.0 in each study.
¶ Mean follow-up of approximately two years in each study.
$^{\Delta}$ Dose of rivaroxaban adjusted to 15 mg per day for renal insufficiency (creatinine clearance 30 to 49 mL/minute [0.5 to 0.82 mL/second]).
$^{\lozenge}$ Dose of apixaban adjusted to 2.5 mg twice per day with two or more of: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or renal insufficiency (serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL [133 µmol/L]).

References:
1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Eikelbloom YS, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation; N Engl J Med 2009; 361:1139.
2. Patel MR, Mahaffey KE, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfain in nonvalvular atrial fibrillation; N Engl J Med 2011; 365:883.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation; N Engl K Med 2011; 365:981.

Recomendaciones

• No existe antídoto específico para rivaroxaban. El manejo del sangrado debería hacerse con el cese del tratamiento y con medidas hemostáticas generales: antifibrinolíticos (2C).

• Se sugiere el uso de *carbón activado oral* si la última dosis de rivaroxaban se ha administrado en menos de 8 horas y de apixaban en menos de 6 horas (2C).

• Los inhibidores de factor Xa no son dializables.

• En situaciones de *sangrado que pone en peligro la vida de los pacientes*, además de fármacos antifibrinolíticos, se debe considerar el uso de CCPa (2C). Dado que el tratamiento con CCPa comporta un riesgo sustancial de trombosis, y que no se ha estudiado adecuadamente en pacientes en tratamiento con inhibidores de factor Xa, se debería evitar el uso de estos fármacos excepto en circunstancias clínica extremas.

• En pacientes con *hemorragias menos severas*, se sugiere no usar CCPa (2C).

El manejo apropiado del sangrado asociado a los anticoagulantes orales directos incluye la estratificación de la severidad del sangrado, el estatus de anticoagulación, y la indicación de anticoagulación subyacente[6].

– **Evaluación inicial:** se valora la severidad del sangrado y el grado de insuficiencia hemostática, incidiendo en:

- ¿Qué grado de severidad tiene el sangrado y dónde está localizado?
- ¿Está el paciente activamente sangrando ahora?
- ¿Qué fármaco está recibiendo el paciente?
- ¿Cuándo fue administrada la última dosis de anticoagulante?
- ¿Pudo el paciente haber tomado intencionadamente o involuntariamente una sobredosis de anticoagulante?
- ¿Tiene el paciente historia de enfermedad renal u hepática que pueda causar excesivo efecto anticoagulante?
- ¿Está el paciente tomando otra medicación/es que puedan afectar la hemostasia (p. ej., aspirina, clopidogrel)?
- ¿Tiene el paciente otras comorbilidades que favorezcan el sangrado (p. ej., hepatopatía, uremia)?

– **Evaluación del sangrado:** se evalúa el sangrado teniendo en cuenta el sitio, el ritmo de hemorragia y la cantidad de pérdida de sangre. Incluye una completa exploración física con toma de constantes vitales seriadas y medición seriada de la hemoglobina, aunque cabe destacar que en el sangrado masivo agudo la caída en la hemoglobina puede ser tardío. Pruebas de imagen (p. ej., TAC para hemorragia intracraneal o retroperitoneal) y/o endoscopia para visualizar el sitio de sangrado pueden también ser necesarias.

TABLA. Direct oral anticoagulant reversal agents for life-threatening bleeding (imminent risk of death from bleeding)

Anticoagulant	Reversal agent
Dabigatran (Pradaxa)	• Idarucixumab (Praxbind); initial dose: 5 grams
Apixaban (Eliquis)	• Andexanet alfa (AndexXa) if available; initial dose depends on the dose of the factor Xa inhibitor and the interval since the last dose.* **OR** • 4-factor PCC (Kcentra, Octaplex) if andexanet alfa is not available; initial dose: 50 units per kg
Betrixaban (Bevyxxa)	
Edoxaban (Lixiana, Savaysa)	
Rivaroxaban (Xarelto)	

These agents have the potential to cause life-threatening thrombosis and should only be used under the direction of a specialist with expertise in their use and/or in a patient at imminent risk of death from bleeding.
Although there are preclinical data that suggest PCCs may partially overcome the effects of a DOAC, there ir no high-quality evidence that establishes the benefit of PCCs in DOAC-treated patients who are bleeding. Refer to UpToDate topics on treatment of bleeding in patients receiving a DOAC or perioperative management of patients receiving a DOAC for information on additional risks and alternatives for treating bleeding.

DOAC: direct oral anticoagulant; PCC: prothrombin complex concentrate.
*High-dose andexanet is used if the patient received a higher dose of factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban > 10 mg, apixaban > 5 mg, or dose unknown) within the previous eight hours; andexanet is given as an 800 mg bolus at 30 mg/minute followed by 960 mg infusion at 8 mg/minute.
Low-dose andexanet is used if the patient received a lower dose of factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban ≤ 10 mg, apixaban ≤ 5 mg) OR if ≥ 8 hours have elapsed since the last dose of factor Xa inhibitor; andexanet is given as a 400 mg bolus at 30 mg/minute followed by 480 mg infusion at 4 mg/minute.

Hay que tener en cuenta que muchos pacientes con sangrado menor, pérdida sanguínea lenta o con anemia sin evidencia de sangrado pueden no necesitar reversión de los anticoagulantes orales directos. Dadas las cortas vidas medias de estos fármacos, una interrupción del tratamiento innecesaria aunque corta, podría resultar en trombosis evitable. Ocasionalmente, un sangrado que parece significante de hecho no lo es (p. ej. algunas epistaxis o sangrado hemorroidal); en estos casos, observación y medidas locales como hielo y presión, pueden resolver el sangrado sin necesidad de tratamientos agresivos que podrían exponer al paciente a los riesgos derivados de la reversión del anticoagulante y a potencial trombosis.

– **Evaluación del estatus de anticoagulación:** es importante tanto para predecir el curso del sangrado como para predecir qué intervenciones va a requerir el paciente. El estatus de anticoagulación depende del fármaco específico, dosis, tiempo desde la última dosis, función renal (y, en menor grado, hepática).

Intervalo desde la última dosis: se considera que la anticoagulación se ha resuelto después de que hayan pasado 5 vidas medias desde la última dosis.

Función renal y hepática: las vidas medias de los anticoagulantes orales directos depende de la función renal, y en menor medida de la hepática; por tanto, los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave pueden tener un grado y/o duración de la anticoagulación mayor.

- Dabigatran: excreción renal 80-85%.
- Rivaroxaban: excreción renal 35%; insuficiencia hepática grave puede resultar en bio-acumulació.
- Apixaban: excreción renal 25%; insuficiencia hepática grave puede resultar en bio-acumulació.

Pruebas de coagulación: los tests de coagulación de rutina no se usan para determinar el estatus de anticoagulación de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos. Tiempos de coagulación prolongados pueden ayudar a determinar efecto anticoagulante residual, pero un resultado normal no puede usarse como evidencia de la resolución del efecto anticoagulante. Se realizan las siguientes determinaciones:

- Tiempo de protrombina (TP)/INR.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).
- Tiempo de trombina diluido (TT) en pacientes con sospecha de efecto de dabigatran.
- Tiempo de coagulación con ecarina (TCE) en pacientes con sospecha de efecto de dabigatran.

Generalmente se tratan a los pacientes con tests de coagulación normales y sangrado persistente como si aún estuvieran anticoagulados; excepto aquellos pacientes tratados con dabigatran con un TT normal. En este caso, se considera suficiente para eliminar la posibilidad de efecto prolongado de dabigatran.

Para rivaroxaban y apixaban existen en muchas instituciones pruebas específicas para actividad anti-factor Xa, aunque no están disponibles de urgencia. La ausencia de actividad anti-factor Xa indica que no existe efecto del fármaco anti- factor Xa clínicamente relevante. Y una actividad anti-factor Xa incrementada puede reflejar la presencia continuada de efecto anticoagulante anti-factor Xa; no obstante, la cantidad de efecto anticoagulante no se puede determinar con fiabilidad.

No se usa tromboelastografía (TEG) u otros test de coagulación point-of-care relacionados en el manejo del sangrado asociado a anticoagulantes orales directos. Estos fármacos han demostrado afectar los resultados de la TEG pero no se dispone de los datos que correlacionan estos resultados con concentración de fármaco, sangrado clínico, y/o efecto anticoagulante.

Se están desarrollando otras pruebas para los anticoagulante orales directos y otras ya están disponible en ciertos lugares, como Hemoclot direct thrombin inhibitor assay disponible para evaluar el efecto de dabigatran en Europa y Canadá.

TABLA. Expected effects of anticoagulant drugs on commonly used coagulation tests

Drug class	Drug	Brand name(s)	PT	aPTT	Anti-factor Xa activity
Vitamin K antagonists	Warfarin	Coumadin, Jantoven	↑	↑/-*	-
	Acenocoumarol	Sintrom	↑	↑/-*	-
Heparins	Unfractionated heparin		-¶	↑	↑
	LMW heparins Enoxaparin Dalteparin Nadroparin	Lovenox Fragmin Fraxiparine	-	↑/-	↑
	Fondaparinux	Arixtra	-	↑/-	↑
Direct thrombin inhibitors	Argatroban	Acova	↑	↑	-
	Dabigatran	Pradaxa	↑/-	↑	-
Direct factor Xa inhibitors	Rivaroxaban	Xarelto	↑/-	↑/-	↑Δ
	Apixaban	Eliquis	↑/-	↑/-	↑Δ
	Edoxaban	Lixiana, Savaysa			↑Δ
	Betrixaban	Bevyxxa			↑Δ

PT and aPTT are measured in seconds; anti-factor Xa activity is measured in units/mL. Upward arrow (↑) signifies an increase above normal due to the anticoagulant (prolongation of PT or aPTT; increase in anti-factor Xa activity). The effect magnitude will vary depending on the reagent formulation and instrument used. Dash (-) signifies no appreciable effect. Normal ranges for the PT, aPTT, and anti-factor Xa activity vary among laboratories and should be reported from the testing laboratory along with the patient result. Refer to the UpToDate topic on coagulation testing for details.

PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; LMW heparin: low molecular weight heparin.
*Warfarin has a weak effect on most aPTT reagents. However, warfarin use will increase the sensitivity of the aPTT to heparin effect.
¶ While heparin, LMW heparin, and fondaparinux should, in theory, prolong the PT as indirect thrombin inhibitors, in practice most PT reagents contain heparin-binding chemicals that block any heparin effect below a concentration of 1 unit/mL. Above concentrations of 1 unit/mL, heparin effect on the PT may be observed.
Δ Anti-factor Xa activity testing must be calibrated for the specific anticoagulant; this information should be verified with the clinical laboratory. Data are not available for betrixaban but would be expected to be similar to other direct factor Xa inhibitors.

Otros tests de laboratorio:

Nivel de hemoglobina: ayuda en casos de sangrado mayor para evaluar la severidad del sangrado y para determinar la indicación de transfusión de concentrado de hematíes

Cifra de plaquetas: nos permite eliminar la posibilidad de que trombopenia esté contribuyendo al sangrado. La transfusión de plaquetas está indicada para el tratamiento de sangrado mayor en pacientes con trombopenia independientemente de la causa subyacente. El recuento de plaque-

tas es normal en los pacientes en tratamiento con aspirina u otros agentes antiplaquetares, pero la transfusión de plaquetas puede ser útil especialmente si el sangrado es severo.

Pruebas de función renal: dada la dependencia de los anticoagulantes orales directos de la función renal, la determinación de creatinina y el cálculo del aclaramiento de creatinina debería realizarse en todos los pacientes con sangrado significativo no explicado. La uremia también puede afectar la función plaquetar, disminuyendo aún más la hemostasia.

Pruebas de función hepática: se evalúa la función hepática en los pacientes con TP alargada o síntomas sugestivos de hepatopatía, para valorar la posibilidad de aclaramiento disminuido de los inhibidores directos de factor Xa, que se metabolizan parcialmente en el hígado. Una función hepática alterada también puede contribuir al sangrado si afecta a la síntesis de factores de la coagulación.

Pruebas de laboratorio para coagulación intravascular diseminada (CID): las determinaciones de fibrinógeno y D-dímero pueden ser útiles en pacientes con CID en el contexto de sepsis o traumatismo.

Hemorragia severa en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos[1,9,10,11]

Los pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa y hemorragia severa deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con soporte hemodinámico apropiado. Las opciones de tratamiento para estos pacientes incluyen observación, eliminación del fármaco con carbón activado y/o hemodiálisis, e intervenciones activas como la administración de agentes antifibrinolíticos, productos protrombóticos, y/o cirugía.

Aspectos adicionales en el manejo de estos pacientes incluyen: cese inmediato de todos los anticoagulantes y fármacos antiplaquetares, evaluación hemodinámica rápida y continua, establecimiento de una correcta entrada de aire y acceso venoso, optimización de la temperatura corporal, pH sanguíneo, y balance electrolítico, y transfusiones si es necesario (concentrados de hematíes si existe anemia severa o hemorragia activa, plaquetas si existe trombopenia y/o disfunción plaquetar severa, y plasma si existe coagulopatía asociada al traumatismo).

TABLA. Element bundle for managing OA-associated major or life-threatening bleeding

1. Cessation of the OA
2. Fluid replacement, to support the cardiovascular system and renal function
3. Blood test, to check for hemoglobin level, platelet count, renal function, liver function, PT, aPTT, and DOAC's plasma level
4. Red blood cell transfusion, and eventually platelet and/or fresh frozen plasma transfusion when necessary; consider tranexamic acid
5. Any local hemostatic measure, such as endoscopy, interventional radiology procedure or surgical intervention
6. Check and management of any additional bleeding risk factor, such as uncontrolled hypertension, excessive alcohol intake, acute renal insufficiency, low platelet count, antithrombotic therapies, in particular antiplatelet drugs, NSAIDs and glucocorticoids
7. If DOAC: plasma measurement of the DOAC level and reversal agent administration (idarucizumab, Andexanet alfa or 4F-PCC) only when the anticoagulant drug is active in patient's plasma in measurable quantities If VKA: INR measurement and vitamin K administration plus reversal with PCC (FFP if PCC unvailable)

OC oral anticoagulant, DOAC direct oral anticoagulant, VKA vitamin K antagonist, 4F-PCC 4-factor prothrombin complex concentrate, INR international ratio, FFP fresh frozen plasma

La hemorragia intracraneal (HIC) constituye una gran preocupación en estos pacientes, dado que el sangrado aumenta la presión intracraneal, provocando que la expansión del hematoma sea frecuente. Aunque el diagnóstico se confirma a partir de pruebas de imagen, sería apropiado iniciar tratamiento empírico en los pacientes que se sospeche HIC en ausencia de pruebas de imagen.

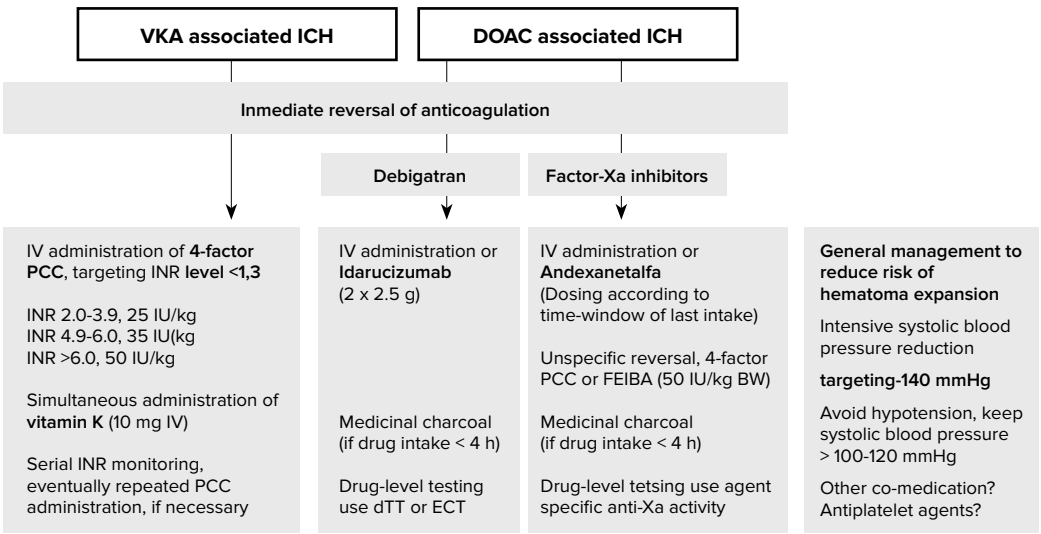
Cuando la hemorragia intracraneal se produce estando en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa:

TABLA. Management of DOAC-associated ICH

Consider per oral charcoal (50 gr), if last intake < 4 h and safe for the patient
Intensive systolic blood pressure reduction, targetting 140 mmHg
Avoid hypotension, i.e., systolic blood pressure level below 100-120 mmHg
Dabigatran-associated ICH, immediate reversal using Idarucizumab (2 x 2.5 g)
Factor-Xa inhibitor-associated ICH, immediate specific reversal using andexanet alfa (unknowk time window or last intake ≤ 7 h, 800 mg over 30 min followed by 960 mg over 2 h, last intake > 7 h, 400 mg over 15 min followed by 480 mg over 2 h)
Factor-Xa-inhibitor-associated ICH, immediate unspecific reversal using high-dose 4-factor PCC or activated PCC (both 50 IU/kg BW)
Consider serial specific coagulation measurement to monitor reversal (dabigatran, dTT, ECT; factor-Xa inhibitors, agent-specific anti-Xa activity).

A modo de resumen, en caso de hemorragia intracraneal en el paciente anticoagulado:

FIGURA 5. Acute management of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage



Acute management of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. Listed values vary according to renal function and drug interactions. Consult product characteristics for individual decision making. h, hours; ICH, intracerebral hemorrhage; IV, intravenous; DOAC, direct oral anticoagulants; PCC, prothrombin complex concentrate; VKA, vitamin K antagonist; FEIBA, activated 4-factor PCC; IU, international units; kg, kilogram; BW, body weight

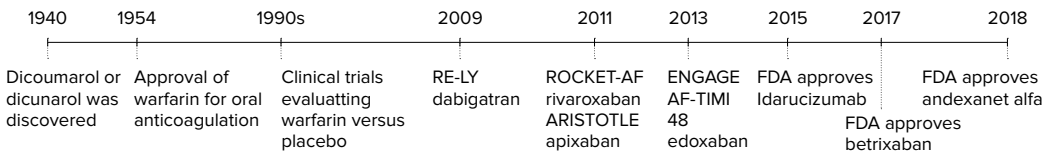
Otras localizaciones de sangrado a tener en cuenta en casos de hemorragia severa son el espacio retroperitoneal, el síndrome compartimental y el sangrado gastrointestinal masivo.

Reversión de los anticoagulantes orales de acción directa[5,7,9,12,10,13,14,15,16,17]

Aunque no se dispone de ensayos clínicos, parece deseable revertir el efecto de los anticoagulantes en los pacientes activamente anticoagulantes y con sangrado severo que les compromete la vida. Existe un agente de reversión disponible para dabigatran pero no para los inhibidores directos anti-factor Xa, aunque en voluntarios sanos, andexanet alfa ha demostrado revertir el efecto de rivaroxaban y apixaban en participantes sanos en minutos y durante la duración de la infusión, sin evidencia de efecto clínico tóxico. Otras estrategias para revertir el efecto de los anticoagulantes orales directos incluyen: eliminación del fármaco de la circulación y/o del tracto gastrointestinal, terapia prohemostática como los agentes antifibrinolíticos y desmopresina, y concentrados de complejo protrombínico.

En la figura 6 se muestra la evolución cronológica de la aparición de los agentes de reversión de los anticoagulantes de acción directa

FIGURA 6. Oral anticoagulants and NOAC reversal agents' timeline



En la mayoría de los casos de sangrado severo asociado a anticoagulantes orales directos, se sugiere el uso de agentes antifibrinolíticos y la eliminación del exceso de fármaco con hemodiálisis (para dabigatran) y/o carbón activado oral (para todos los fármacos) especialmente si la última dosis fue administrada en pocas horas previas.

Se reservan tratamientos más potentes, como idarucizumab (para dabigatran) y concentrados de complejo protrombínico activado o no (CCPa y CCP, respectivamente, para los casos más serios de sangrado que comprometa la vida del paciente. No obstante, los CCPs tienen capacidad potencial de provocar trombosis a la dosis usadas en el tratamiento de del sangrado, y su eficacia no se ha validado en estudios prospectivos en el tratamiento de sangrado asociado a anticoagulantes orales directos. Por tanto, se evita el tratamiento con CCPs en pacientes con sangrado menos grave. Hay que tener en cuenta que estos productos no se pueden considerar tratamiento de rutina ni estándar.

En general, se evita usar rFVIIa, PFC o crioprecipitado en el tratamiento de sangrado asociado a anticoagulante orales directos por la falta de evidencia y por los riesgos asociados (p. ej. trombosis, sobrecarga de volumen, reacciones transfusionales). Es una excepción el uso de PFC en los casos de coagulopatía coexistente.

Reversión de Dabigatran: **Idarucizumab (Praxbind®)** puede ser usado para revertir de manera emergente el efecto anticoagulante de dabigatran. Se administraría este fármaco, si está disponible, en los pacientes en los que medidas más conservadoras no han sido efectivas y que tiene un sangrado que verdaderamente compromete la vida del paciente o que requieren cirugía emergente. Solo se administrará Idarucizumab a los pacientes con evidencia convincente de ingestión de dabigatran o evidencia de laboratorio.

El uso de Idarucizumab en la reversión del efecto anticoagulante de dabigatran se demostró en el estudio RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) que incluía 90 pacientes con sangrado severo o necesidad de procedimiento invasivo urgente (<8 h) en tratamiento con dabigatran.

La mayoría eran pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular (media de edad 76.5 años), y se describían sangrados intracraneales (1/3 de los pacientes), gastrointestinales, traumáticos, y quirúrgicos.

Se administraron 2 dosis de Idarucizumab de 2.5 g en un intervalo de 15 min.

Se evaluó el efecto de reversión usando tiempo de trombina diluido (TT) y tiempo de coagulación con ecarina (TCE). Con estas medidas, Idarucizumab revertía completamente la anticoagulación en más del 90% de los pacientes en los primero 10-30 minutos.La media de tiempo hasta el cese de sangrado (objetivo secundario) fue de 11.4 h, aunque esto refleja principalmente el momento en el que se evaluó el cese de sangrado, no cuando cesó el sangrado. Los pacientes que necesitaron cirugía urgente, la “hemostasia normal” fué juzgada por el cirujano principal y se alcanzó en 33 de 36 pacientes (92%). Hubo 5 eventos trombóticos y 18 muertes; pero sin grupo control, no queda claro que la tasa de eventos sea comparable a pacientes que no revieron Idarucizumab.

En voluntarios sanos, Idarucizumab solo causó efectos adversos leves (p. ej. Eritema en el sitio de infusión) y se neutralizó dabigatran de manera dosis-dependiente.

Idarucizumab consiste en fragmentos de anticuerpos humanizados específicos anti dabigatran (Fab) y, como tal, no tiene actividad directa conocida anti inhibidores de factor Xa u otros anticoagulantes.

Por tanto, ante un riesgo inminente de muerte por hemorragia asociada a tratamiento con anticoagulantes orales directos se recomienda la administración de Idarucizumab, si está disponible, en dos dosis de 2.5 g endovenosos, en no menos de 15 minutos de diferencia. No se deben combinar agentes de reversión procoagulantes como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). Si no se dispone de Idarucizumab, se debe administrar un CCPa como FEIBA a dosis de 50-80 unidades/kg. Si no se dispone de CCPA, un CCP de 3 o 4 factores sería una alternativa razonable a dosis de 50 unidades/kg. La suplementación con CCP de 3 factores con PFC se ha usado para aportar factor VII, que está presente a niveles mínimos en los CCP de 3 factores. Hay que tener en cuenta que el tratamiento con CCPa comporta un sustancial riesgo protrombótico, y que estos fármacos no se han estudiado adecuadamente en pacientes en tratamiento con dabigatran; por lo que se debe evitar su uso excepto en circunstancias clínicas extremas.

En la última versión de la guía de la European Heart Rhythm Association (EHRA) para el tratamiento de la fibrilación auricular se recomienda idarucizumab en caso de sangrado que comprometa la vida y, lo propone a considerar en caso de hemorragia no tan grave. Además, considera el uso de idarucizumab para la reversión de dabigatran cuando son necesarios procedimentos inmediatos, especialmente en aquellos con riego hemorrágico de moderado a grave.

En la misma línea, la recientemente publicada guía de la ASH para el tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica, sugiere el uso de idarucizumab en aquellos pacientes sangrantes graves, además de cesar el tratamiento con dabigatran

Reversión de Rivaroxaban y Apixaban: no existe antídoto específico para inhibidores directos de factor Xa. Aunque no existe evidencia, en casos de riesgo inminente de muerte por sangrado asociado al uso de rivaroxaban o apixaban se debería administrar un CCP de 4 factores a dosis de 50 unidades/kg. Si no se dispone de CCP de 4 Factores, se puede usar un CCP de 3 factores; se ha usado PFC como suplemento de factor VII dado que está presente en cantidades mínimas en los CCP de 3 factores. Igual que en el caso de dabigatran, el uso de CCP comporta un riesgo sustancial de trombosis y estos fármacos no se han estudiado adecuadamente en pacientes en tratamiento con inhibidores de factor Xa, así que debe limitar su uso a circunstancias clínicas extremas. En caso de hemorragia severa, se recomienda el uso de agente antifibrinolíticos (p.ej. ácido tranexámico, ácido ε-aminocaproico), carbón activado oral para eliminar el fármaco del tracto gastrointestinal si la última dosis de anticoagulante se ha administrado recientemente (8›horas, rivaroxaban, 6 horas: apixaban). Los inhibidores directos de factor Xa no son dializables dado que están altamente unidos a proteínas.

Como se ha dicho con anterioridad, en voluntarios sanos, **andexanet alfa** ha demostrado revertir el efecto de rivaroxaban y apixaban en participantes sanos en minutos y durante la duración de la infusión, sin evidencia de efecto clínico tóxico. Es un proteína recombinante “decoy” consistente en una forma truncada catalítica inactiva de factor Xa que se une a y secuestra el anticoagulante inhibidor de factor Xa. Andexanet alfa se une directamente a inhibidores directos de factor Xay puede también ser un antídoto para el efecto anti factor Xa de las HBPM. Por sí solo, no parece afectar los parámetros de coagulación. En una serie de 101 voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 50 y los 75 años que fueron tratados con rivaroxaban o apixaban a dosis terapéuticas, andexanet alfa fue efectivo para revertir la actividad anticoagulante en minutos.

La reversión persistió durante dos horas después de un bolus de 400 mg (para apixaban) o 800 mg (para rivaroxaban). No hubo efectos adversos graves o trombosis.

En la última edición de la guía de la European Heart Rhythm Association (EHRA) hipotetiza si andexanet alfa pueda convertirse en la primera opción de tratamiento en las hemorragias graves en pacientes en tratamiento con inhibidores directos de FXa pen fibrilación auricular.

La recientemente publicada guía de la ASH para el tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica, sugiere usar andexanet alfa además del cese del tratamiento anticoagulante, o 4F-CCP y cese del anticoagulante oral, o cese del inhibidor directo de FXa solamente, en pacientes con hemorragia grave. Esta recomendación no aplica en casos de hemorragias no graves dado que los autores consideran que posible el beneficio no supera el coste de andexanet alfa, además del riesgo pequeño pero cuantificable de tromboembolismo asociado al tratamiento con 4F-CCP. Los autores no ofrecen recomendación para un tratamiento sobre otro dada la falta de estudios que comparen directamente la eficacia de los dos tratamientos.

Ciraparantag (PER977): es una pequeña molécula que ha demostrado en estudios preliminares unión directa y específica a inhibidores directos de la trombina, inhibidores de factor Xa y heparinas (incluyendo HBPM), y reversión de las propiedades anticoagulantes de estos fármacos.

A pesar de no disponer de antídotos específicos, existe evidencias alentadoras que sugieren que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos desarrollan menos hemorragia severa, requieren menos productos sanguíneos o factores, tienen estancias hospitalarias menores, y potencialmente tiene mejores resultados que aquellos que sufren hemorragias asociadas a warfarina.

A continuación se muestra cuadro resumen con las posibilidades terapéuticas disponibles en las hemorragias severas en pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa:

TABLA. Direct oral anticoagulant-associate bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agent	Possible interventions
Life-threatening or imminently fatal bleeding (eg, intracranial, retroperitoneal, compartment syndrome, massive gastrointestinal)	Dabigatran (Pradaxa)	• Idarucizumab • Activated PCC* (eg, FEIBA) • Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilonaminocaproic acid) • Anticoagulant discontinuation • Oral activated charcoal (if last dose within prior two hours) • Hemodialysis • RBC transfusions if needed for anemia • Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) • Surgical/endoscopic intervention if appropriate
	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), betrixaban (Bevyxxa)	• Andexanet alfa (AndexXa), if available • 4-factor unactivated PCC* (eg, Kcentra) • Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilonaminocaproic acid) • Anticoagulant discontinuation • Oral activated charcoal (if last dose recent enough) • RBC transfusions if needed for anemia • Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) • Surgical/endoscopic intervention if appropriate
Minor bleeding (eg, epistaxis, uncomplicated soft tissue bleeding, minor [slow] gastrointestinal bleeding)	Dabigatran (Pradaxa)	• Local hemostatic measures • Possible anticoagulant discontinuation Half-time (normal renal function¶): 12 to 17 hours • Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)
	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), betrixaban (Bevyxxa)	• Local hemostatic measures • Possible anticoagulant discontinuation · Half-lives (normal renal function¶=: · Rivaroxaban 5 to 9 hours · Apixaban 8 to 15 hours · Edoxaban 6 to 11 hours • Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)

The table describes measures that may be used to manage bleeding associated with DOACs. Clinical judgment is essential in all cases of DOAC-associated bleeding in order to assess the risks of bleeding and weigh these against the risk of thrombosis if anticoagulation is discontinued or reversed. Refer to UpToDate topics on the use of direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors and management of DOAC-associated bleeding for further details and dosing. The onset of all of the agents discussed herein is approximately 2 to 4 hours.

PCC: prothrombin complex concentrate; FEIBA: factor eight inhibitor bypassing activity; RBC: red blood cell; DOAC: direct oral anticoagulant.
* Use PCC product only if continued bleeding is reasonably likely to be fatal within hours.
¶ The anticoagulant effect of these agents (especially dabigatran) will dissipate more slowly as renal function declines. Severe hepatic failure may also prolong the half-life for rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and betrixaban.

A continuación, se detallan difrente aspectos de los agentes de reversión específicos disponibles.

TABLA. Available NOAC-specific Reversal agents for Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants

	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag [46]
Structure	Monoclonal antibody fragment	Modified factor Xa decoy protein	Synthetic water-soluble molecule
FDA status	Approved	Approved	Under FDA review
NOACs reversed	Dabigatran	Apixaban Rivaroxaban	Apixaban* Rivaroxaban* Edoxaban* Dabigatran*
Mechanism of action	Binds free and thrombin-bound dabigatran	Binds to the active site of factor Xa inhibitors	Direct binding to anticoagulants
Onset of action	10-30 minutes	2-5 minutes	10 minutes
Half-time	45 minutes	1 hour	45 minutes
Dosage form	2.5 g / 50 mL solution in a single-dose vial	100 mg and 200 mg vials to be reconstituted with 10 mL or 20 mL sterile water respectively	-
Dose	5 g IV given as two-50 mL bolus infusions with 2.5 g each within 15 minutes apart	Low dose: 400 mg IV bolus at a target rate of 30 mg/min then a 4 mg/min continuous infusion for 120 minutes (480 mg) High Dose 1: 800 mg IV bolus at a target rate of 30 mg/min then a 8 mg/min continuous infusion for 120 minutes (960 mg)	100 to 300 mg IV one time bolus
Dose adjustment	None reported	None reported	None reported
Contraindications	None reported	None reported	None reported
Adverse reactions	REVERSE-AD: 30-day thrombotic events 4.8 % Others: Constipation 7 % Headache > 5 % Nausea 5 % Hypersensitivity reactions	ANEXXA-4: 30-day thrombotic events 10 % Others: Urinary tract infection > 5 % Pneumonia > 5 % Infusion-related reactions > 3 %	Perioral and facial flushing, dysgeusia [46] No pro-coagulant activities reported on current clinical data
Cost	$ 3,482 per reversal[3]	Low dose: $ 29,040 High dose: $ 58,080 Calculated from $ 3,300 per 100 mg vial[2]	-

[1]Indications for high-dose and exanet alfa: Rivaroxaban: Last dose > 10 mg or unknown AND received within < 8 hours or unknown. Apixaban: Last dose >5 mg or unknown AND received within < 8 hours or unknown. [2]Approximate wholesale acquisition cost or manufacturer's published price. [3]Buchheit J, Reddy P. Connors JM. Indarucizumab (Praxbind) Formulary Review. Crit Pathw Cardiol. 2016; 15 (3):77-81. *Based on current available data.

7. FÁRMACOS ANTIPLAQUETARES[3,4]

Los fármacos antiplaquetares tienen vidas medias cortas pero pueden tener efecto biológico prolongado debido a la inhibición plaquetar irreversible. Dado que no existen agentes de reversión específicos, el tratamiento o la prevención del sangrado requiere medidas hemostáticas generales, cese del tratamiento antiplaquetar o reversión del tratamiento antitrombótico concomitante. No obstante, muchos pacientes en tratamiento antiplaquetar tienen alto riesgo de trombosis arterial; por tanto, el cese del tratamiento antitrombótico debe ser considerado cuidadosamente. Si se para el tratamiento antiplaquetar, debe ser reinstaurado tan pronto como la hemostasia está asegurada. *(Howard-Alpe et al, 2007; Bhala et al, 2011; Korte et al, 2011)*. La transfusión de plaquetas debe ser considerada para reversión de emergencia del efecto antiplaquetar pero puede conferir un riesgo de trombosis arterial.

Aspirina

Aspirina inhibe la activación plaquetar inactivando la ciclooxigenasa plaquetar. Aspirina tiene un rápido inicio de acción después de la administración oral (< 1 h pero 3-4 h con preparaciones con recubrimiento entérico) y tiene una vida media plasmática de 20 min. No obstante, evidencia de laboratorio sobre inhibición plaquetar puede persistir 4 d debido al efecto irreversible de aspirina sobre plaquetas individuales *(Li et al, 2012)*.

Aspirina incrementa el riesgo de sangrado quirúrgico por 1.5 veces, pero no la severidad del sangrado para la mayoría de procedimientos. Dado que el 10% de los eventos cardiovasculares agudos se preceden de cese del tratamiento con aspirina, y que el intervalo de tiempo medio desde el cese de tratamiento y el ictus, y el síndrome coronario agudo, el tratamiento con aspirina no es cesado habitualmente antes de la cirugía *(Burger et al, 2005)*. No existe agente de reversión específico para aspirina. En la práctica, la infusión de 2-3 dosis de adulto de plaquetas de donante es efectiva para revertir emergentemente el efecto de aspirina en adultos.

Antagonistas $P2Y_{12}$: clopidogrel, prasugrel, y ticagrelor

Los antagonistas $P2Y_{12}$ incluyen los pro-fármacos **clopidogrel** y **prasugrel** y el fármaco activo **ticagrelor**.

Clopidogrel puede mostrar un inicio de acción de inhibición plaquetar de 4-8 h porque requiere activación mediante metabolismo hepático en dos pasos. Prasugel, que requiere activación en un paso, y ticagrelor ejercen efecto antiplaquetar en 2-4 h. Los metabolitos activos de clopidogrel y prasugrel tienen vidas medias plasmáticas cortas 0.5 y 7 h, respectivamente), aunque como son antagonistas $P2Y_{12}$ irreversibles, la duración de la inhibición plaquetar puede ser de 5-7 d o más larga. Todos los antagonistas $P2Y_{12}$ se eliminan por inactivación hepática *(Giorgi et al, 2011)*. No existe agente de reversión específico para los antagonistas $P2Y_{12}$. La eficacia de la transfusión de plaquetas puede estar reducida en pacientes que han ingerido recientemente clopidogrel.

Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son fármacos parenterales que previene la agregación plaquetar mediada por fibrinógeno y normalmente son administrados con otros fármacos antiplaquetares y anticoagulantes parenterales a pacientes con síndrome coronario agudo como adjunto a intervención percutánea coronaria. En un meta-análisis de 6 ensayos clínicos randomizados, el riesgo de sangrado mayor asociado a antagonistas IIb/IIIa (co-prescritos con otros antitrombóticos) fue de 2.4% comparado con 1.4% en placebo o grupos control *(Boersma et al, 2002)*.

Abciximab

Abciximab es un anticuerpo monoclonal anti-GPIIb/IIIa que tiene un rápido inicio de acción y una vida media plasmática de 30 min. Abciximab se elimina del plasma por unión rápida a plaquetas pero las plaquetas pueden permanecer inhibidas por 12-24 h debido a unión persistente al receptor GPIIb/IIIa del fibrinógeno *(Tcheng et al, 1994)*.

Trombopenia moderada (< $50x10^9$/l) se portó en el 2.5-5.2% y trombopenia severa (< $20x10^9$/l) en el 0.3-0.5% de los pacientes que recibían abciximab, y se desarrollaba a las 2-4 h del inicio de infusión *(Madan and Berkowitz, 1999)*; *(Berkowitz et al, 1997)*. La trombopenia típicamente se resuelve a los 4-7 días del cese del tratamiento con abciximab pero comporta un alto riesgo de sangrado. La transfusión de plaquetas es efectiva para el sangrado trombopénico después de abciximab y se ha propuesto como medida profiláctica para trombopenia < $10x10^9$/l *(Madan and Berkowitz, 1999)*. La re-exposición a abciximab se asocia a trombopenia severa en 2.4% de los pacientes *(Tcheng et al, 2001)*.

Tirofiban y aptifibatide

Tirofiban y eptifibatide son bloqueantes completamente reversibles del sitio de unión del fibrinógeno en GPIIb/IIa que tienen un rápido inicio de acción y corta vida media plasmática (tirofiban 1.5 h, eptifibatide 2.5 h). Ambos fármacos se eliminan vía renal y confieren un riesgo de sangrado incrementado en pacientes con insuficiencia renal *(Smith and Gandhi, 2001)*. No obstante, en ausencia de insuficiencia renal, el riego de sangrado disminuye rápidamente después del cese del tratamiento *(Peerlinck et al, 1993)*. Trombopenia es infrecuente en pacientes en tratamiento con tirofiban y eptifibatide y no se ha probado relación causal *(Madan and Berkowitz, 1999)*.

En un reciente estudio la transfusión de plaquetas en la hemorragia cerebral espontánea en pacientes en tratamiento antiplaquetares después de un ictus agudo, resultó inferior al tratamiento estándar y, por tanto, no se puede recomendar la transfusión de plaquetas para esta indicación en la práctica clínica.

Recomendaciones

***• Decisiones de cese del tratamiento con fármacos antiplaquetares o para administrar agentes prohemostáticos debe tomarse después de valorar los riesgos y beneficios de manera multidisciplinar* (1C).**

• El manejo de los pacientes que sangran durante el tratamiento con aspirina, antagonistas P2Y12, antagonistas o inhibidores GPIIa/IIIa debe iniciarse con medidas hemostáticas generales**. Si es necesario, se debe considerar el *cese del tratamiento y reversión del tratamiento anticoagulante concomitante* (2C).**

• La transfusión de plaquetas **debe considerarse como medida adicional para sangrado crítico o prevención del sangrado antes de cirugía emergente (2C).**

• La transfusión de plaquetas **debe considerarse para *prevenir el sangrado en trombopenia severa (< 20x10^9/l) causada por abciximab* (2C).**

8. FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS[3,4]

Alteplase, tenecteplase, reteplase, urokinasa y estreptoquinasa

Los cinco fármacos actúan indirectamente en la generación de plasmina, que media la lisis del coágulo.

Alteplase: es un activador recombinante del plasminógeno tisular (tPA) con una vida media plasmática de 4-8 min.

Tenecteplase: es una forma recombinante modificada de tPA con una vida media plasmática incrementada de 20 min, resistencia a la PAI-1 inhibición incrementada y especificidad de fibrina aumentada.

Reteplase: es una forma recombinante truncada de tPA; es menos específica para fibrina que tPA y, por tanto, causa una disminución sistémica de fibrinógeno más marcada. Su vida media inicial es de 15 min.

Urokinasa: activador directo del plasminógeno y con especificidad de fibrina parcial. Tiene una vida media de 20min.

Estreptoquinasa: une plasminógeno, forzándolo a una configuración activa. No tiene especificidad de fibrina y produce una mayor reducción del fibrinógeno plasmático. El pico de actividad fibrinolítica ocurre en unos 20 min después de la administración y la vida media plasmática dl fármaco es 23-39 min. No obstante, la vida media del efecto antitrombótico de la estreptoquinasa es de unos 80 min.

Recomendaciones

Para sangrado mayor (p. ejemplo: intracerebral) en las 48 h de la administración:

- ***Parar la infusión de los fármacos antifibrinolíticos y otros antitrombóticos* (1C).**
- **Administrar PFC 12 ml/kg (2C).**
- **Administrar ácido tranexámico endovenoso (2C).**
- **Si existe *depleción de fibrinógeno, administrar* crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno (2C).**
- **El tratamiento posterior se debe guiar en los resultados de las pruebas de coagulación.**

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Crowther M, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood 2008, 111, 10, 4871-4879.

2. Hunt BJ, Allard S, Keelin D, Norfolk D, Stanworth SJ and on behalf of the British Committee for Standards in Haematoloy. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol 2015, 170, 788-803.

3. Makris M, Van Veen J, Tait C, Mumford A, Laffan M on behalf of the British Committee for Standards in Haematoloy. Guideline on the management of bleeding on antithrombotic agents. Br J Haematol 2012, 160, 35-46.

4. Clinical Practice Guide on Antithrombotic Drug Dosing and Management of Antithrombotic Drug- Associated Bleeding Complications in Adults. American Society of Hematology.

5. Kuramatsu et al. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. Critical Care (2019) 23:206 https://doi.org/10.1186/s13054-019-2492-8.

6. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. In: Tirnauer JS, editor: UpToDate; 2020.

7. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Advances in Hematology 2020. https://doi.org/10.1155/2020/7636104.

8. Garcia. Hematology 2014. 2014,2014(1):510-13.

9. Management of direct factor Xa inhibitor–related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. Blood advances 2019. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024133.

10. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. Internal and Emergency Medicine (2019) 14:1233–1239. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02177-2.

11. Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. BMJ 2015; 351:h2391.

12. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal Case Closed or Cold Case? Circulation. 2019;140:1445-1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041687.

13. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. American Society of Hematology. Hematology 2016: 612-618.

14. Cuker A, Siegal D. Monitororing and reversal of direct oral anticoagulants. Hematology 2015 2015: 117-124.

15. Siegal DM, Cuker A: Reversal of target-specific oral anticoagulants. Drug Discov Today. 2014 sep; 19(9): 1465-1470.

16. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 373; 6:511- 520.

17. Siegal DM et al. Andaxanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med 373; 25; 2413-2424.

18. Burnett et al. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:206-232. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment

TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Dra. Eva Gálvez de la Villa, Dr. Julián Sevilla
Hematología y Hemoterapia.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

ÍNDICE

1. Introducción.
2. Transfusión fetal intrauterina.
3. Transfusión neonatal y pediátrica.
4. Conclusiones.
5. Bibliografía.

1. INTRODUCCIÓN

La transfusión de componentes sanguíneos se realiza en niños en una amplia variedad de situaciones clínicas. Las transfusiones son muy diferentes si se realizan en niños menores de 4 meses de edad o en mayores, más aún si se consideran las transfusiones intrauterinas. Las bases para la transfusión neonatal y pediátrica son las mismas que para la transfusión de los adultos, sin embargo en estos casos se manejan consideraciones especiales con el fin de minimizar la pérdida de sangre, y de reducir al mínimo la exposición a donantes. Además las pruebas a realizar antes de cada transfusión también merecen algunas consideraciones debido a la inmadurez inmunológica propia de los recién nacidos.

La transfusión intrauterina es un procedimiento complejo que precisa profesionales muy cualificados y con amplia experiencia. Hoy en día se hace casi exclusivamente para el tratamiento de la anemia fetal, ya que la trombocitopenia aloinmune, que en el pasado era otra indicación frecuente, en la actualidad se trata con otras aproximaciones terapéuticas. Los hemoderivados empleados en esta técnica deben haber sido donados lo más recientemente posible, ser del grupo O y con factor Rh negativo, irradiados y citomegalovirus negativos. La transfusión intrauterina es un procedimiento seguro, con una tasa de complicaciones por debajo de 4%, aunque se han descrito complicaciones graves.

La transfusión pediátrica, especialmente en el neonato, es también un procedimiento con ciertas peculiaridades, debido a diferentes razones. No sólo es un problema el pequeño tamaño de los receptores para conseguir un acceso vascular adecuado, sino también a la hora de valorar los volúmenes de sangre a transfundir. Además la inmadurez inmunológica, y la presencia de anticuerpos de la madre hacen que este procedimiento adquiera características diferentes de las transfusiones que se realizan en los adultos. Por otra parte algunas condiciones especiales como el uso de las soluciones aditivas, o diferentes situaciones clínicas específicas de los lactantes, como la enterocolitis necrotizante (ECN), hacen que el especialista deba considerar aspectos no valorados en las transfusiones en adultos. Aunque las soluciones aditivas se han descrito perjudiciales para los modelos animales en dosis altas, estos efectos no han sido demostrados claramente en los lactantes. De todos modos, se debe evitar el uso de soluciones aditivas para algunos procedimientos como la exanguinotransfusión o la oxigenación con membrana extracorpórea.

A lo largo de este capítulo se revisarán algunos aspectos de la transfusión pediátrica así como los diferentes hemoderivados empleados, los volúmenes de transfusión, o incluso los equipos utilizados. Además, algunas situaciones específicas de los niños como la relación entre enterocolitis necrotizante (ECN) y transfusión, o la transfusión autóloga en la población pediátrica también se discuten en este capítulo.

2. TRANSFUSIÓN FETAL INTRAUTERINA

La transfusión fetal intrauterina (TIU) es un procedimiento eficaz para el tratamiento de la anemia fetal grave. En la actualidad, no se dispone de ensayos randomizados realizados en esta población, sin embargo los estudios observacionales han demostrado claramente que la transfusión intrauterina aumenta la supervivencia en los fetos con anemia grave y se ha convertido en un procedimiento fundamental para su tratamiento en situaciones como

aloinmunización, infección por Parvovirus B19, hemorragia fetomaterna crónica y anemias congénitas.

Las bases de esta aproximación para el tratamiento de la anemia fetal las encontramos en los estudios realizados por el Dr. Liley[1]. En ellos se proponía la infusión de hematíes en la cavidad peritoneal de los niños como tratamiento de la anemia fetal. Dado que no se disponía entonces de técnicas ecográficas, se utilizaban radiografías para guiar las agujas de transfusión. En 1981 el uso de la ultrasonografía dio paso al inicio de transfusión intrauterina a través de los vasos umbilicales, ya que permitió colocar la aguja en un vaso de la placenta de un feto receptor.

Indicaciones y selección del paciente

La única indicación de este tratamiento es prevenir la muerte fetal por anemia grave. Por lo general, se indica entre las 20 y las 35 semanas de gestación, ya que antes de la semana 20, existen limitaciones técnicas debido al pequeño tamaño de las estructuras anatómicas del feto, y después de la semana 35 los riesgos de este método son más altos que los relacionados con la inducción del parto[2].

Para la elección del candidato óptimo es preciso evaluar el nivel de hemoglobina en el feto. Para ello se recomienda obtener una muestra de sangre umbilical percutánea en aquellos casos en los que la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media es mayor de 1.50 múltiplos de la mediana me diante eco-doppler. En aquellos casos en los que la hemoglobina fetal se encuentre dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional, se recomienda realizar TIU. Realizar la trasfusión según estas recomendaciones en lugar de esperar al desarrollo de la anemia fetal grave (nivel de hemoglobina <7 gr/dL)[3] o hidropesía fetal (nivel de hemoglobina <5 gr/dL)[4] ha conseguido mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Las indicaciones más comunes de la TIU son la aloinmunización eritrocitaria, la infección por parvovirus, anemias congénitas (alfa talasemia o anemia diseritropoyética congénita), la hemorragia feto-materna crónica o la transfusión de gemelo a gemelo.

Componentes sanguíneos para la transfusión

Los hematíes utilizados para la transfusión intrauterina deben ser sometidos a las mismas pruebas que los empleados en cualquier otra transfusión. Sin embargo, existen requisitos adicionales para estas unidades:

- Hematíes grupo O factor Rh (D) negativos.
- Citomegalovirus negativos.
- Se recomienda leucodeplecionar en aquellos países donde aún no es universal con el fin de reducir el riesgo de infección por CMV.
- Las unidades deben ser testadas y negativas para hemoglobina S[5].
- Es obligatoria la irradiación con 25 Gy de irradiación gamma con el fin de evitar la enfermedad injerto contra huésped aguda relacionada con la transfusión.

- Los hematíes deben ser frescos, donados lo más recientemente posible. Durante su almacenamiento los eritrocitos liberan potasio y consumen 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Por lo tanto las guías recomiendan que estas unidades no deben tener más de 7 días[5].
- Los concentrados de hematíes deben tener un hematocrito entre 75-85%.
- Algunos centros realizan fenotipo extendido teniendo en cuenta el fenotipo materno. Se ha descrito que tipar las unidades para Duffy, Kidd y S redujo en un 60% la aloinmunización materna[6].

Después de una transfusión intrauterina, las embarazadas pueden desarrollar nuevos aloanticuerpos contra antígenos del donante o del feto (antígenos paternos de la sangre fetal). Algunos estudios han reportado desarrollo de nuevos anticuerpos con frecuencias de hasta el 25%[7-9]. La autotransfusión es una alternativa para prevenir la síntesis de aloanticuerpos por la madre. Además, mediante este enfoque, el riesgo de transmisión viral también se reduce. Sin embargo, de este modo existe riesgo de enfermedad injerto contra huésped relacionada con la transfusión ya que la madre y el feto comparten antígenos HLA. Esto no debería ser una limitación en estos casos ya que el uso de las hematies irradiados es obligatorio en todos estos procedimientos. Si la madre es seropositiva para CMV el uso de la autotransfusión es muy discutido.

La transfusión intrauterina de plaquetas es hoy en día muy rara. Fue la primera línea de tratamiento para la trombocitopenia fetal aloinmune en el pasado en algunos países, pero los buenos resultados obtenidos con el tratamiento prenatal de la embarazada con altas dosis de inmunoglobulinas para prevenir la hemorragia intracraneal, ha relegado a la transfusión intraútero de plaquetas hasta la casi desaparición.

Para esta técnica las plaquetas deben ser HPA compatibles con la madre. Al igual que con los concentrados de hematíes, el producto tiene que ser irradiado. Debido a la potencial gravedad de la infección por citomegalovirus, el producto tiene que ser por CMV negativo o al menos leucodeplecionado.

Procedimiento

Acceso vascular

No se ha estudiado nunca en un ensayo aleatorizado el mejor acceso para la transfusión intrauterina. La mayoría de los centros han desarrollado sus propios protocolos que definen el método elegido y el lugar de acceso basándose en su propia experiencia.

Cavidad peritoneal

Este fue el primer enfoque de acceso vascular en TIU. Sin embargo, los resultados en fetos hidrópicos y en pacientes con anemia grave son claramente peores con esta técnica que con la transfusión intravascular[10]. La ascitis fetal obstaculiza la absorción de sangre. La transfusión intravascular ha doblado la supervivencia de los fetos hidrópicos, y ha mejorado casi un 15% los resultados en el resto de casos en un estudio no aleatorizado[10]. Sin embargo, es importante conocer que la transfusión intraperitoneal es una opción viable cuando el acceso vascular fetal no es posible[11].

Transfusión intravascular

Mediante esta aproximación la anemia se resuelve antes y el tratamiento es más eficaz. Se utiliza como punto de acceso la vena umbilical, ya sea en el extremo de inserción en la placenta, o en la porción intrahepática. Se ha descrito bradicardia fetal con mayor frecuencia cuando se accede mediante punción de los vasos umbilicales en la proximidad del feto. La punción de la porción intrahepática de la vena umbilical permite la recuperación de sangre extravasada por la absorción peritoneal, siendo además menos frecuente la bradicardia fetal. Por otro lado algunos autores han descrito mayor grado de dolor en el feto, basándose en los altos niveles de hormonas de estrés encontrados en los pacientes después de esta técnica, y un mayor riesgo de traumatismo en órganos adyacentes en caso de malposición de las agujas.

La transfusión intravascular permite además la obtención de muestras tras la punción vascular, para determinar los niveles de hemoglobina fetal antes y después de la transfusión. La cantidad de sangre que necesita ser transfundida se puede calcular utilizando el hematocrito pretransfusional, el volumen fetoplacentario estimado, y el hematocrito de la sangre a transfundir (Figura 1).

Algunos autores sugieren una aproximación combinada mediante transfusión intravascular e intraperitoneal para mantener un hematocrito más estable entre las transfusiones[12,13].

Otra posibilidad para la transfusión intrauterina es la punción directa cardiaca, pero se debe reservar para casos excepcionales en los que las otras técnicas no son posibles, debido a las altas tasas de muerte fetal.

Volumen para transfusión

Depende del tamaño del feto, el hematocrito inicial y el final deseado, el lugar de punción para el acceso, y el hematocrito del concentrado de hematíes.

El hematocrito fetal incrementa de forma lineal con la edad gestacional, variando desde valores del 37±4% en la semana 17 hasta alcanzar el 43±7% en el feto a término[14], sin embargo el hematocrito diana a alcanzar aún no está del todo aclarado. Los hematocritos más altos evitan procedimientos repetidos, pero pueden dar lugar a algunas complicaciones relacionadas con una mayor viscosidad[15]. Los fetos con anemias más graves en edad gestacional temprana (18 a 24 semanas) tienen un mayor riesgo de alteraciones hemodinámicas después de la transfusión, debido al aumento de la viscosidad de la sangre. Por lo tanto, en todos estos casos, el hematocrito al final de la primera transfusión no debería exceder del 25%. Posteriormente si fuera necesario, la segunda transfusión deberá realizarse a las 48h y la tercera entre los 7-10 días. A partir de la semana 24 de gestación, el objetivo será alcanzar un hematocrito en torno al 40-50%[16].

Hay varios métodos para calcular el volumen de hematíes para la transfusión intravascular. Uno de ellos utiliza el volumen fetoplacentario que tiene que ser calculado por la estimación del peso fetal por ultrasonografía (Figura 1: Cálculo del volumen para transfusión intrauterina).

Para la transfusión intraperitoneal, es importante tener en cuenta que la cantidad de sangre transfundida no debe comprometer el flujo de sangre a través de la vena umbilical por la presión intraabdominal.

FIGURA 1. Cálculo del volumen para transfusión intrauterina

$$\text{Volumen fetoplacentario} = (1{,}046 + \text{peso fetal en gramos} \times 0{,}14)$$

$$\text{Volumen a transfundir (mL)} = \frac{\text{Volumen fetoplacentario (ml)} \times (\text{hematocrito final} - \text{hematocrito inicial})}{\text{Hematocrito de la unidad de concentrado de hematíes transfundida}}$$

Complicaciones de la transfusión intrauterina y resultados clínicos

La transfusión intrauterina es un procedimiento seguro, aunque se han descrito algunos efectos adversos. La bradicardia fetal transitoria durante la transfusión es la complicación más frecuente. Alcanza el 8% de los casos en algunas series[17]. La pérdida del bienestar fetal es la complicación más temida, y puede ser debida a traumatismo sobre el cordón umbilical (ruptura, espasmo, u obstrucción por hematoma), hemorragia en el lugar de la punción, sobrecarga de volumen, ruptura prematura de membranas, o parto prematuro. La Tabla 1 muestra la tasa de complicaciones de las etiologías más frecuentemente comunicadas en un reciente estudio. En este estudio, la mayoría de los procedimientos fueron transfusiones intravasculares, con sólo un pequeño número de transfusiones peritoneales. La tasa de complicaciones fue del 3,8% en los casos con hidropesía fetal, y del 2,9% en todos los demás casos (3,1% por procedimiento en total)[18]. La tasa de pérdida fetal por procedimiento fue del 1,4% en ausencia de hidropesía fetal y del 2,5% para los casos más graves (p = 0,29). Estos datos han sido recientemente actualizados con resultados similares[19].

TABLA 1. Complicaciones más frecuentes durante la transfusión intrauterina

Complicación	%
Cesárea urgente	2.0
Muerte fetal	0.9
Muerte neonatal	0.7
Infección intrauterina	0.3
Ruptura de membranas	0.1

La supervivencia global después de la transfusión intrauterina depende de la experiencia del centro y las características del feto, pero en general debe ser superior al 85%. El diagnóstico de hidropesía fetal y la edad gestacional menor de 20 semanas, están relacionados con tasas de supervivencia más bajas[20].

El desarrollo neurológico de estos pacientes debe ser normal en más del 90% de los niños, incluso cuando se incluyen los casos con hidropesía fetal. Sin embargo, algunos autores indican que se podría esperar una mayor incidencia de pérdida de la audición, retraso en el desarrollo, o parálisis cerebral. Los datos sobre estos temas son muy escasos[21-24].

3. TRANSFUSIÓN NEONATAL Y PEDIÁTRICA

La transfusión pediátrica es un procedimiento complejo, por motivos muy diferentes, algunos de ellos relacionados con los productos a transfundir, y otros relacionados con características intrínsecas de los pacientes. Uno de los inconvenientes de la transfusión en pediatría es que esta población representa una pequeña proporción de los pacientes trasfundidos, por lo que la evidencia de las recomendaciones sigue siendo baja debido a la escasez de estudios bien diseñados. Sin embargo, esta área de la medicina transfusional está centrando mucho interés en los últimos años, y por ejemplo, es previsible, que la conclusión de los ensayos clínicos fase III actualmente en marcha permitan definir mejor los niveles de hemoglobina a tener en cuenta al evaluar la necesidad de transfundir a un paciente *(Nickel 2015, Josephson 2014)*.

Consideraciones iniciales de la transfusión pediátrica

En el momento de indicar una transfusión se deben tener en cuenta unas consideraciones previas:

- Los *criterios de transfusión* varían con la edad del paciente, distinguiéndose dos grupos: menores y mayores de 4 meses. Estos grupos se definen no sólo por las diferencias en el tamaño del paciente, sino también por las diferencias en factores fisiológicos como la respuesta a la anemia por síntesis de eritropoyetina en bebés prematuros, la anemia fisiológica del recién nacido, la presencia de hemoglobina F en mayor o menor proporción, o la inmadurez del sistema inmunológico. Así mismo hay que tener en cuenta que los valores de hemoglobina van variando a lo largo de la infancia y los factores vitamina K dependientes son un 40-50% más bajos durante los primeros 6 meses de vida que en la edad adulta[27,28].
- *Reducir al mínimo la pérdida sanguínea yatrogénica*. Las numerosas extracciones de muestras de sangre que se realizan a los niños y lactantes graves para su monitorización, justifican el mayor número de transfusiones de hematíes que se les realizan. Por este motivo se deben evitar pruebas innecesarias.
- Es muy útil el *reducir al mínimo la cantidad de sangre extraída*, a través del uso de micro-técnicas.
- *Reducir al mínimo la exposición a donantes*. Los productos obtenidos de cada donación aislada deben ser alicuotados para ser utilizados en caso necesario en un solo receptor. De esta manera se consigue que los niños reciban transfusiones del menor número de donantes posibles. Además se ha demostrado que el número de transfusiones de concentrados de hematíes es menor en aquellos centros en los que es común el uso de protocolos de transfusión propios. Estos protocolos se pueden adaptar desde protocolos nacionales como las guías de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular, las del Comité Británico de Estándares en Hematología o las guías publicadas por la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB)[27-31].
- Además, deben tenerse en cuenta las características clínicas de cada paciente con el fin de evaluar la necesidad de soporte transfusional. En esta línea, las últimas versiones de los diferentes protocolos de transfusión tienden a ser más restrictivos en el límite de hemoglobina que indicaría una transfusión, de acuerdo a los nuevos conocimientos obtenidos por los ensayos clínicos. Sin embargo, en algunos grupos de pacientes estas políticas más restrictivas son muy discutidas. Por ejemplo, en el estudio PINT (*premature infants in need of transfusión* - recien nacidos prema-

turos que necesitan una transfusión), los resultados favorecen el uso de una política restrictiva ya que no hay beneficios en el grupo de tratamiento que mantiene los niveles de hematocrito más altos con mayor número de transfusiones[32]. Por el contrario, un año después, otro ensayo clínico aleatorizado mostró resultados contradictorios[33]. En este último estudio, ambos regímenes (directrices liberales frente a política transfusional restrictiva) fueron bien tolerados en los recién nacidos prematuros. El número de transfusiones fue menor en el grupo restrictivo, sin embargo, el número de donantes utilizados en cada grupo fue similar (no hubo diferencias estadísticamente significativas). Pero lo que resultó más importante fue que en el grupo con directrices transfusionales más restrictivas el número de eventos adversos neurológicos fue mayor, lo que suscita preocupación acerca de si esta práctica puede ser perjudicial para los bebés prematuros[34-39]. Así mismo otros estudios publicados[40-42] han apoyado la idea de que no existen diferencias entre el uso de una política transfusional liberal y restrictiva, lo que podría favorecer la extensión del uso de políticas de restricción, dada la menor exposición a donantes y un menor número de efectos adversos. Sin embargo aún hoy en día existen reticencias a la hora de adoptar estas políticas[43-45]. En 2016 las guias británicas confirmó el uso de políticas restrictivas en prematuros de bajo peso de acuerdo a la tabla 2[31]. En este mismo trabajo, no se sugieren valores límite para la transfusión de recién nacidos a término, aunque se considera que sería aconsejable realizar aproximaciones restrictivas.

TABLA 2. Valores sugeridos como límite para la transfusión en recién nacidos pretérmino (tomada de New y cols)[31]

Edad postnatal	Nivel sugerido para transfusión (Hb gr/dL)		
	Ventilado	Con oxigenoterapia	Sin oxígeno terapéutico
Primeras 24 horas	<12	<12	<10
≤ 1 semana	<12	<10	<10
Segunda semana	<10	<9,5	<7,5*
≥ semana 3	<10	<8,5	<7,5*

*** Puede ser 8,5 en determinadas circunstancias clínicas.**

Valores hematológicos normales en la población pediátrica

El volumen sanguíneo normal al nacimiento varía de acuerdo con la edad gestacional. Los recién nacidos prematuros tienen un volumen de sangre promedio superior a los recién nacidos a término (106 ml/kg frente a 80 ml/kg). Los valores normales de los recuentos hematológicos son también diferentes entre los recién nacidos prematuros y a término. Los valores normales de hemoglobina varían durante la infancia con un nadir de 9 gr/dl a los dos meses de edad, y un aumento hasta 10 a 11 gr/dl a los seis meses de edad.

Pruebas pretransfusionales

Las pruebas inmunohematológicas a realizar en los recién nacidos antes de transfundirse deben ser consideradas de manera especial. El suero neonatal contiene aloanticuerpos que pertenecen

a la madre. No sólo se pueden detectar anti-A y / o anti-B, sino también anticuerpos contra antígenos menores. La presencia de estos anticuerpos depende del grupo ABO madre, y la cantidad de anticuerpo transferido al recién nacido durante el embarazo y el parto. Por lo tanto, si se necesita una transfusión, para el recién nacido, el concentrado de hematíes debe ser compatible no sólo con el grupo ABO del neonato, sino también con el de la madre. También se debe realizar la detección de anticuerpos irregulares. Dado que los anticuerpos que se encuentran en el suero del recién nacido son aquellos transferidos de la madre, el plasma de la madre puede ser utilizado para la prueba de anticuerpos irregulares. Por otra parte, debido a la inmadurez del sistema inmune del lactante, rara vez será capaz de desarrollar anticuerpos a los antígenos extraños durante los primeros meses de vida. Por lo tanto, no es obligatorio que se repita la detección de anticuerpos irregulares durante los primeros cuatro meses de vida[27,28,46]. Si se encontró un anticuerpo irregular en el primer estudio, es útil repetir la prueba para demostrar cuando desaparece, ya que siempre es un anticuerpo transferido de la madre. En los niños mayores de 4 meses se seguirán los mismos criterios pretransfusionales que en los adultos.

Administración de componentes en lactantes y niños

En este apartado revisaremos apartados fundamentales en la transfusión de cualquier paciente, como es la identificación correcta del mismo o los equipos para transfusión, con las consideraciones específicas a tener en cuenta en el campo pediátrico.

La identificación del paciente

Es muy importante que se preste especial atención a la identificación de las muestras de sangre y componentes sanguíneos para transfusión en lactantes y niños. El riesgo de una incorrecta identificación en estos casos es mayor que en los adultos por varias razones:

- Dificultades para colocar brazaletes a esta edad.
- El uso del nombre de la madre en lugar del nombre del lactante en la identificación de la muestra de sangre extraída.
- Identificación errónea de las muestras del niño y la madre, intercambiándose ambas.
- Identificación errónea de la muestra en caso de partos simultáneos.

Por otra parte, se debe prestar especial atención en el momento de la identificación del paciente antes de la transfusión, ya que no se espera la colaboración del niño.

Equipo para transfusión pediátrica

El equipo debe haber sido probado y debe poseer identificaciones por parte del fabricante de estar validado para la transfusión de componentes sanguíneos. Todos los componentes sanguíneos deben ser trasfundidos mediante un equipo estéril provisto de cámara con un filtro de 170-200 micrones para eliminar pequeños agregados y los coágulos sanguíneos que se forman durante el almacenamiento. Existen equipos que incorporan una jeringa permitiendo una infusión constante con control de volumen, lo cual es especialmente útil cuando éste es bajo. La práctica de transfusión mediante jeringa es frecuente en algunas unidades de neonatos.

Los componentes sanguíneos pueden ser transfundidos con seguridad a través de accesos venosos periféricos o catéteres centrales, incluidos los accesos umbilicales. Los hemoderivados pueden ser transfundidos a través de una aguja 22G con mínima presión, pero se pueda adelantar que el flujo de infusión que se obtendrá será bajo. Se pueden alcanzar velocidades de infusión más altas con dispositivos de presión, aunque su uso puede provocar hemólisis. Otros equipos utilizados para transfusión son las bombas ordinarias de infusión, o dispositivos de infusión de rodillos. Calentadores de sangre

Los hematíes se almacenan a 1-6º C. Debido a la velocidad de flujo habitual con que se realiza una transfusión (entre 2,5-5 cc/kg/hora), la temperatura no debería ser un problema. Sin embargo, en situaciones clínicas determinadas se recomienda el uso de calentadores de sangre. Algunos ejemplos de este tipo de situaciones son: niños inestables, necesidad de mayores tasas de flujo (por ejemplo, shock hipovolémico> 15 ml/kg/hora); exanguinotransfusión, transfusión de grandes volúmenes (≥ 15 mL/kg/hora) o pacientes con enfermedad por crioaglutininas.

Los calentadores de sangre tienen que haber sido aprobados y calibrados para la transfusión. Estos dispositivos deben ser controlados de manera rigurosa ya que la temperatura excesiva provocará hemólisis.

Volumen de la transfusión

Para todos los componentes de la sangre, el volumen de la transfusión dependerá del componente sanguíneo a transfundir, del volumen total, de la tolerancia según la edad, el acceso venoso y la situación clínica del paciente.

Para los concentrados de hematíes el volumen de infusión habitual es de 10 a 15 ml/kg, para unidades de concentrado de hematíes con un hematocrito del 70%. Esta cantidad de concentrado de hematíes debe aumentar el hematocrito del paciente en un 6-9%, o de 2 a 3 gr/dl de hemoglobina. La velocidad de infusión recomendada es de 3 a 5 ml/kg / hora en condiciones clínicas estables. En las transfusiones de concentrados de hematíes en las que se estima que se emplearán más de 4 horas, los concentrados de hematíes deben ser divididos en alícuotas, permaneciendo la segunda alícuota en la nevera del servicio de transfusión mientras espera ser transfundida. El volumen de hematíes a administrar se puede calcular según la siguiente fórmula (Figura 2).

FIGURA 2. Cálculo volumen hematíes a administrar

Volumen (mL)= Incremento de Hb deseado (g/dL) x peso (kg) x 3

El volumen de plaquetas a ser transfundido depende del producto. Las aféresis de plaquetas y los concentrados de plaquetas pueden tener diferentes concentraciones de plaquetas. Por lo tanto son muy diferentes las recomendaciones sobre el volumen a ser transfundido en cada caso. Se sugiere que en niños <15 kg el volumen a trasfundir sea entre 10-20 ml/kg, mientras que

en el resto sea una unidad de aféresis (en torno a los 300 ml)[32]. Se pueden esperar incrementos en el recuento de plaquetas de hasta 50.000-100.000/ mcl con estos volúmenes. Sin embargo, si el niño está sangrando, séptico o febril, puede no lograrse esta respuesta (Tabla 3).

TABLA 3. Volumen, ritmo y duración de la infusión de componentes sanguíneos en niños

Componentes	Volumen	Ritmo	Infusión
Hematíes	10-20 mL/kg	2-5 mL/kg/hora	2-4 horas
Plaquetas	Niños<15kg: 10-20 mL/kg Niños>15kg: 1 unidad de aféresis (300 mL aprox.)	10-20 mL/kg/hora	30 min-1 hora
Plasma	10-20 mL/kg	10-20 mL/kg/hora	30 min-1 hora

Componentes sanguíneos para transfusiones neonatales y pediátricas: Componentes para la exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión está indicada principalmente para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) que cursa con hiperbilirrubinemia o anemia grave. La exanguinotransfusión es considerada por muchos profesionales como un tipo especial de transfusión masiva Por lo tanto, se deben valorar algunos inconvenientes relacionados con este tipo de transfusiones, con el fin de evitar trastornos metabólicos y hemostáticos. La mejor aproximación para evitar estas alteraciones es el uso de sangre extraída del donante lo más recientemente posible. Pueden ser utilizados para esta técnica diferentes componentes sanguíneos:

- Sangre completa leucodeplecionada.
- Sangre completa reducida en plasma y leucodeplecionada.
- Concentrados de hematíes leucoreducidos y resuspendidos en el plasma fresco congelado o plasma cuarentenado hasta alcanzar un hematocrito final entre 45-55%.

Un enfoque sencillo que utilizan algunos centros es utilizar un concentrado de hematíes leucorreducido y resuspendido en plasma fresco congelado en una proporción 3:1.

El grupo ABO y el factor Rh deben ser compatibles con el suero materno. La sangre completa y los concentrados de hematíes deben ser irradiados (es aún más importante si el feto ha recibido además transfusiones intrauterinas). Si los componentes están irradiados, y se emplean para exanguinotransfusión, se deben utilizar dentro de las 24 horas siguientes a su irradiación. El volumen total de sangre completa, o de concentrado de hematíes leucorreducido y resuspendido en plasma fresco congelado, que se utilizará para exanguinotransfusión es entre una o dos veces el volumen sanguíneo de los niños (entre 80-160 ml/kg para los recién nacidos a término, y 100-200 ml/kg para aquellos prematuros).

Indicaciones de transfusión en el paciente pediátrico

Transfusión de concentrados de hematíes en neonatos y resto de población pediátrica

El reducir al mínimo el número de exposiciones a donantes es fundamental en estos pacientes. Es una buena práctica dividir cada componente en varias bolsas satélites para su uso en el mismo paciente en transfusiones posteriores. Sin embargo, con frecuencia los médicos consideran que es preferible la utilización de sangre fresca para sus pacientes en lugar de utilizar las bolsas satélites de la primera donación utilizada. Esta práctica se fundamenta en la recomendación del uso de componentes extraídos de donantes lo más recientemente posible para la exanguinotransfusión y las transfusiones intrauterinas. Es importante señalar que en neonatos o el resto de población pediátrica no existe evidencia científica o clínica que avale este comportamiento. Se puede señalar sin embargo que el trabajo de Fergusson y cols demostró el uso de la edad de los hematíes transfundidos no afectaba la evolución clínica de los pacientes[47].

Es práctica habitual en los Centros de Transfusión el uso de soluciones aditivas para la conservación y el almacenamiento de la mayoría de las unidades de concentrados de hematíes. La mayoría de las soluciones aditivas incluyen en su composición manitol, adenina, o ambas. Estos aditivos han demostrado ser seguros para la mayoría de los lactantes y los niños que reciben transfusiones. Sin embargo, hay poca información sobre su seguridad cuando se utiliza para transfusión masiva en los recién nacidos (exanguinotransfusión), para la oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) o en el bypass cardiopulmonar. Los datos sobre el uso de estos aditivos en los lactantes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, o incluso ambas, también son muy escasos. La adenina y el manitol son nefrotóxicos cuando se utilizan en altas concentraciones en modelos animales, por lo que el uso de estos aditivos en lactantes o en niños pequeños está sometido a fuertes controversias. Sin embargo, este efecto nunca ha sido bien estudiado en humanos, ni se ha documentado de manera fiable. Por otra parte, el efecto diurético del manitol, y su influencia sobre la presión intracerebral es un tema que preocupa a algunos profesionales. La dextrosa utilizada en estos aditivos no supone ningún problema en lineas generales, sin embargo debemos tenerlo en cuenta si conocemos las dificultades para mantener la homeostasis de la glucosa de los prematuros. Por último, las soluciones de citrato o fosfato pueden contribuir a alterar la homeostasis del calcio, desencadenando hipocalcemia en los casos con factores predisponentes. Aunque existe evidencia documentada de que las soluciones aditivas son seguras, se recomienda de manera general utilizar unidades sin aditivos (CPD, CPDA-1, ...) para OMEC o en la exanguinotransfusión. Sin embargo, existen comunicaciones del uso de componentes sanguíneos con soluciones aditivas para el cebado de la membrana extracorpórea para oxigenación que no mostraron efectos adversos[48]. Estos componentes tienen que ser irradiados si está clínicamente indicado.

Las principales indicaciones de la trasfusión de hematíes en la población pediátrica se detallan en la Tabla 4.

Se contraindica su uso como expansor plasmático, en anemias tratables con producto específicos (hierro, B12,...) excepto si el paciente se encuentra sintomático y precisa tratamiento urgente.

TABLA 4. Recomendaciones de transfusión de concentrados de hematíes de la Sociedad Española de Transfusión y Terapia Celular	
Niños <4 meses	• Hb <7 g/dL con reticulocitos bajos y síntomas de anemia. • Hb <10 g/dL con: a) Requerimiento de concentración de O2<35%, necesidad de ventilación mecánica con presión de aire inferior a 6 cm H2O. b) Signos de apnea, bradicardia, taquicardia o taquipnea y baja ganancia de peso (≤10 g/día durante 4 días recibiendo ≥100 Kcal/kg/día). c) Anemia perioperatoria • Hb <12 g/dL con requerimientos de O2 a una concentración ≥35%, necesidad de ventilación con presión de aire superior a 6 cm H2O. • Hb <15 g/dL con: cardiopatía cianótica congénita u oxigenación con membrana extracorpórea.
Niños mayores de 4 meses	• Hb <7 g/dL, con anemia crónica y/o que no responde a tratamiento específico y sintomático. • Hb 7-10 g/dL según la situación clínica: a) Pérdida aguda de ≥25% de volumen sanguíneo. b) Hb <8 g/dL preoperatoria o pérdidas superiores al 15% del volumen sanguíneo. c) Hb <8 g/dL y tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. • Hb <13 g/dL y enfermedad pulmonar severa, enfermedad cardiaca cianótica u oxigenación con membrana extracorpórea con descenso de la saturación de O2.

Las plaquetas para uso neonatal e infantil

Al igual que ocurre con otros componentes, las plaquetas deben prepararse con el fin de disminuir el número de donantes a que se expondrá al paciente. La mejor solución consiste en dividir las plaquetas obtenidas por aféresis de un solo donante, en varias alícuotas mediante el uso de bolsas satélite en un sistema cerrado.

Las transfusiones de plaquetas no tienen que ser compatibles ABO en los niños mayores. Sin embargo, generalmente se recomienda el uso de plaquetas para transfusión ABO idénticas cuando haya disponibles, o al menos compatibles ABO. Esto es especialmente significativo cuando se transfunden plaquetas de grupo O a niños del grupo A. En algunos casos los anticuerpos anti-A o B pueden recubrir los hematíes de la sangre del receptor provocando una prueba de antiglobulina directa positiva. Incluso en estos casos, la hemólisis clínica es extremadamente rara.

Por otro lado, la transfusión de plaquetas ABO incompatibles (grupo de plaquetas A a un paciente grupo O, por ejemplo) va a provocar un incremento menor del recuento de plaquetas en el receptor, debido a un aumento de la depuración de las plaquetas transfundidas. En los lactantes pequeños si no existen plaquetas ABO idénticas, se pueden emplear plaquetas con incompatibilidad ABO menor (plasma). En estos casos se pueden utilizar plaquetas con título bajo de isohemaglutininas o plaquetas plasma reducidas. Si es necesario reducir el volumen de plasma de estas unidades por razones inmunológicas o debido a otras variables clínicas (sobrecarga de volumen en cardiópatas), se debe tener en cuenta que la reducción de volumen provoca pérdida de plaquetas. Estos componentes deben ser transfundidos tan pronto como sea posible (preferentemente antes de 6 horas) por las manipulaciones realizadas. Además, las plaquetas plasma reducidas muy probablemente se activarán con el proceso de reducción del volumen de plasma, y sus propiedades hemostáticas nunca han sido estudiadas en profundidad. Por lo tanto, la reducción del volumen de las plaquetas no debe considerarse una práctica habitual.

Todos los componentes de plaquetas contienen hematíes residuales, por lo tanto, deben ser Rh compatibles para prevenir el desarrollo de anti-D en los receptores RhD negativos. Se recomienda el uso de inmunoglobulina Rh en los receptores Rh negativos que necesitan ser transfundidos con plaquetas de donantes Rh positivos. Una sola dosis de inmunoglobulina evitará que el niño se sensibilice si la cantidad residual de hematíes es inferior a 15 ml. Si tenemos en cuenta que el volumen residual máximo de hematíes es de 2 ml, esta inmunoglobulina Rh evitará respuesta inmune hasta unas 7 transfusiones. Es importante destacar que hoy en día las plaquetas recolectadas por aféresis tienen contaminaciones de hematíes mucho más bajas, y hay evidencias de que estos productos transfundidos a pacientes pediátricos oncológicos no causan sensibilización[49]. Por otra parte, es extremadamente raro que los niños menores de 4 meses de edad desarrollen aloanticuerpos, como ya se ha comentado. Si se utiliza inmunoglobulina Rh, ésta debe ser administrada al receptor dentro de las 72 horas posteriores a la transfusión de plaquetas Rh positivas.

La transfusión de plaquetas está indicada en neonatos y niños con trombocitopenia grave. El recuento de plaquetas y el riesgo de sangrado son, a estas edades, claramente diferentes a las de los niños mayores y adultos. Las principales indicaciones se detallan en la Tabla 5.

TABLA 5. Recomendaciones de transfusión de plaquetas de la Sociedad Española de Transfusión y Terapia Celular

	Transfundir de acuerdo a la edad y el recuento de plaquetas en sangre periférica, y/o el proceso a que va a ser sometido
Transfusión profiláctica: neonatos y niños	• Plaquetas <20x10^9/L y asintomáticos • Plaquetas entre 30 y 50x10^9/L en paciente inestable • Plaquetas <50x10^9/L y necesidad de realizar procedimiento invasivo o exanguinotransfusión • Plaquetas <100x10^9/L antes de cirugía mayor
Transfusión profiláctica: trombopenia secundaria quimioterapia	• Plaquetas <10x10^9/L sin factores de riesgo hemorrágico. • Plaquetas <20x10^9/L + mucositis severa, fiebre, tratamiento con antibióticos, riesgo de hemorragia IC u otro riesgo de sangrado por infiltración tumoral o alteraciones de la hemostasia • Plaquetas 20-40x10^9/L + CID durante tratamiento inducción Leucemia, hiperleucocitosis o previo a procedimiento invasivo • Plaquetas <50x10^9/L + Tumor cerebral
Transfusión terapéutica	• Paciente con hemorragia activa y recuentos de plaquetas < 50x10^9/L • Sangrado activo en relación con alteraciones funcionales de las plaquetas. • Plaquetas <100x10^9/L en cualquier neonato con sangrado activo. • Bypass cardiopulmonar, oxigenación con membrana extracorpórea, neurocirugía o cirugía mayor con recuento de plaquetas <100x10^9/L y hemorragia microvascular.

El plasma fresco congelado para uso neonatal e infantil

Las unidades de plasma fresco congelado se pueden dividir en diferentes unidades satélite de diferentes volúmenes antes de la congelación. De esta manera, una unidad de un único donante se puede utilizar en transfusiones posteriores para el mismo paciente disminuyendo el riesgo de diferentes exposiciones a donantes.

Este componente se utiliza para el tratamiento de los casos con múltiples defectos de factores de la coagulación o en los casos de defectos individuales en los que no existan concentrados viralmente inactivados

Es común el uso de plasma fresco congelado previo a una cirugía con el objetivo de corregir un tiempo de protrombina alterado o simplemente evitar el riesgo de sangrado. Esta aproximación no parece aportar beneficios en el paciente, ya que la incidencia de sangrado entre los transfundidos y no transfundidos es la misma y, sin embargo los transfundidos presentan mayor tasa de complicaciones, como el daño pulmonar por sobrecarga circulatoria[50-53].

Su uso está contraindicado cuando se emplea como expansor plasmático, o como fuente de inmunoglobulinas o albúmina. También se desaconseja su uso para prevenir la hemorragia periventricular en prematuros.

Crioprecipitado

El crioprecipitado se prepara por descongelación de una sola unidad de plasma en 1 a 6° C. El sobrenadante de esta descongelación se elimina. Cada unidad de 15 ml contiene típicamente 100 UI de factor VIII, y 250 mg de fibrinógeno. También contiene factor de von Willebrand (vWF) y el factor XIII. Se almacena a -18° C durante un máximo de un año.

No hay ensayos randomizados que evalúen las indicaciones del uso de crioprecipitado, sin embargo se acepta su uso en hipofibrinogenemia (fibrinógeno <100mg/dL) o disfibrinogenemia y en el déficit de factor XIII. En estos casos debe usarse en situaciones de sangrado activo o ante un procedimiento invasivo si no se dispone de concentrado de fibrinógeno o factor XIII plasmático o recombinante.

A pesar de que las indicaciones sean muy restrictivas, hoy en día sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes (aproximadamente en un 60%) en los que se usa de forma inadecuada[54].

En cualquier caso, actualmente no se dispone de estudios prospectivos aleatorizados que permitan aconsejar o desaconsejar su uso.

Situaciones especiales en lactantes y niños más mayores

Oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC)

OMEC es un soporte respiratorio altamente sofisticado. Básicamente consiste en un bypass cardiopulmonar. Los niños son anticoagulados al someterse a esta técnica, para prevenir la trombosis en el sistema extracorpóreo, por lo tanto, existe un mayor riesgo de sangrado. El cebado del sistema de los circuitos de OMEC se debe realizar con sangre completa, concentrados de hematíes, o concentrados de hematíes resuspendidos en plasma. En general, se recomienda el uso de hemoderivados donados recientemente. Mientras que algunos autores recomiendan hematíes donados en los 7 a 14 días previos, otros afirman que no deben tener más de 5 días, debido al incremento del riesgo de hiperpotasemia. No existen guías clínicas para la transfusión de componentes sanguíneos para los pacientes sometidos a OMEC. El recuento de plaquetas se debe mantener por encima de 100.000/µl, y se aconseja mantener la hemoglobina entre 10 y 12gr/dL. Se puede transfundir crioprecipitado de plasma para revertir las alteraciones secundarias de la coagulación. Como se ha comentado anteriormente, el uso de concentrados de hematíes con soluciones aditivas es tema de discusión.

Transfusión en recién nacidos pretérmino (Hemorragia intraventricular y retinopatía)

En los últimos años, algunos trabajos han descrito un mayor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) y de retinopatía del prematuro (RPP) asociado con las transfusiones, lo que ha creado un cierto debate. Aunque la etiología de la HIV es sin duda multifactorial, en un trabajo retrospectivo, Robert y cols describieron como la aplicación de un programa de indicaciones de transfusión en pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales consiguió descender el ratio de transfusiones en la primera semana de vida de un 58% a un 25%[55]. Es de interés aquí, que esto se acompañó de manera paralela de un descenso del porcentaje de casos con HIV grave de un 17 al 8%. Los autores del trabajo señalan también, que la HIV ocurrió en un 27% de aquellos pacientes que recibían transfusión, pero solo en un 2% de aquellos que no la recibían. Tambien se ha descrito un mayor riesgo de agravamiento de la hemorragia en aquellos pacientes que reciben transfusión tras sufrir la misma[56]. Sin embargo, esta asociación aun se cuestiona como causante de la HIV, ya que muchos autores discuten si lo que verdaderamente refleja la transfusión es simplemente una mayor gravedad de los pacientes que precisan transfusión, y es esta mayor complejidad/gravedad de los pacientes lo que les predispone para el desarrollo de HIV.

Existen varios trabajos que relacionan la RPP con la transfusión[57-59]. El más concluyente de todos ellos es el estudio de Wang y cols. que demostró una correlación entre la frecuencia de trasfusiones en los primeros 30 días de vida y el desarrollo posterior de RPP[60]. Todos estos trabajos indican que la relación entre transfusión y RPP podía deberse al exceso de hierro proveniente de las transfusiones, al exceso de hierro libre no unido a transferrina, o al exceso de mediadores inflamatorios en los productos transfundidos. En cualquier caso es importante señalar que la aplicación de políticas de transfusión restrictivas no consiguieron una disminución de la frecuencia de RPP al menos en el trabajo de Brooks y cols[61].

Transfusión y enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la emergencia médico-quirúrgica gastrointestinal más frecuente en los recién nacidos, que se manifiesta como una necrosis isquémica de la mucosa intestinal. La ECN asociada a la transfusión (ECNAT) se define como aquella enterocolitis de un grado de gravedad mayor o igual a 2, que se produce dentro de las 48 horas de haberse realizado una transfusión[62].

En la última década, la ECNAT ha sido el foco de muchos estudios retrospectivos que demostraron una incidencia de ECN de hasta 25-40% en neonatos de bajo peso que recibieron transfusiones de glóbulos rojos en las 24-72 horas previas a la aparición de ECN[63-65]. Sin embargo, este hecho ha sido muy discutido en la literatura. Aunque un metanálisis de estudios observacionales de Mohamed y Shah[66] corroboró la asociación del desarrollo de ECN a la transfusión, ya en ese momento aclararon que esos pacientes también tenían un mayor riesgo general de desarrollar ECN. Posteriormente, Wallenstein et al en un análisis retrospectivo de 414 lactantes con muy bajo peso al nacer que habían recibido 2889 transfusiones, no encontraron asociación entre la transfusión de glóbulos rojos y el desarrollo de ECN[67].

Recientemente Patel et al[68], en un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron casi 600 bebés prematuros, argumentaron que no fue la transfusión la que causó lesiones intestinales, sino que más bien el grado de anemia que presentaban estos pacientes era el responsable

del posterior desarrollo de ECN. El mismo hallazgo fue previamente confirmado por en una cohorte de 111 recién nacidos prematuros con ECN y 222 controles[69]. Después de controlar otros factores, se asoció un menor hematocrito con mayores probabilidades de ECN. Sobre una base fisiológica, no hay ningún mecanismo patogénico probado para el desarrollo de ECNAT en recién nacidos prematuros, sin embargo una de las teorías más aceptadas es el impacto fisiológico de la anemia, que puede conducir a una lesión intestinal hipóxico-isquémica y a la alteración de la resistencia vascular intestinal en la vida neonatal temprana[69,70].

Aunque la teoría de que el grado de anemia como marcador de riesgo para el desarrollo de ECN está ganando peso, hasta la fecha se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto y no hay que olvidar que puede haber otros factores predisponentes. Por ejemplo, puede haber factores mecánicos que afectan a la circulación intestinal, como el aumento del flujo sanguíneo esplénico después de la transfusión, lo que puede causar una lesión por reperfusión intestinal. Además, el bajo nivel de óxido nítrico en los glóbulos rojos transfundidos almacenados puede predisponer a la vasoconstricción e isquemia intestinal[71].

Por otra parte, la lesión intestinal asociada a la transfusión por daño inmune también puede darse en estos pacientes y puede agravarse durante las infecciones. En concreto, algunos de estos niños pueden estar sistémicamente infectados con bacterias productoras de neuraminidasa, como el Clostridium sp. La neuraminidasa puede exponer el antígeno encriptado T, después de la eliminación de los residuos de ácido siálico de las sialoglicoproteínas de la membrana de los hematíes. Esto se denomina activación T. El plasma de los donantes adultos (y no el plasma neonatal) contiene anticuerpos frente a ese antígeno que de manera habitual está encriptado (oculto). Este anticuerpo se denominará anti-T, y se trata de un anticuerpo de tipo IgM potencialmente hemolítico. Por lo tanto, las transfusiones de plasma y la transfusión de plaquetas con plasma con anticuerpos anti-T pueden provocar hemólisis en aquellos neonatos con activación T, lo que conllevaría a un aumento del riesgo de ECN[72].

Todos estos datos nos llevan a pensar que a día de hoy no está claro que la transfusión de glóbulos rojos en los neonatos predisponga directamente al desarrollo de ECN. Parece que este tipo de pacientes que precisan transfusiones a tan corta edad pueden tener otros factores de riesgo asociados, por lo que sería necesario la evaluación de cada uno de ellos para comprobar su relación con el desarrollo de ECN.

Aún sin aclararse la etiología del cuadro y los factores desencadenantes, sí que se ha demostrado en los últimos años cómo la implementación de protocolos normalizados de alimentación en estos pacientes se ha asociado con una reducción en el riesgo de ECN, aunque no está claro por ejemplo el papel del descanso enteral durante las transfusiones propuesto por algunos trabajos[73].

Transfusión en paciente Hemato-Oncológico pediátrico

La auditorias nacionales de transfusión en el Reino Unido demuestran que más de la mitad de las transfusiones realizadas en niños fuera de una planta de neonatología se realizan a pacientes oncohematológicos[74]. La transfusión es uno de los principales tratamientos de soporte en el paciente pediátrico con patología oncológica. Es cuestión de debate en este grupo de pacientes, el grado de compatibilidad fenotípica que deben tener los concentrados de hematíes en estos pacientes, ya que muchos de ellos tienen un pronóstico excelente y la aloinmunización debería evitarse. En la mayor parte de los países no existe un apolítica clara sobre el grado de fenotipaje que

deben tener las unidades transfundidas, pero en Noruega se indican transfusiones K negativas a mujeres en edad fértil antigénicamente negativas[75]. Aunque no existen guías claras al respecto, de manera global el fenotipado solo se extiende a C, c, E, e, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S y s para los pacientes pediátricos en programas de transfusión crónica por hemoglobinopatías o fallos medulares, y no a los oncológicos. La prioridad en esos casos se ordena de acuerdo al listado previo.

Las transfusiones de plaquetas en el paciente oncológico pediátrico pueden ser con carácter preventivo o terapéutico en casos de sangrado. Como ya hemos visto, se acepta un límite de $10x10^9$/L para indicar la transfusión profiláctica en este grupo de edad.

La autotransfusión en niños

El objetivo de la transfusión autóloga en los niños, como en adultos, es reducir el uso de transfusiones alogénicas. Se trata de una estrategia de ahorro de sangre válida para cirugía electiva que pueda ser programada, con pérdidas importantes (superior al 20% volumen sanguíneo estimado) e índice transfusional alto. Sin embargo, se debe realizar sólo en aquellos niños que puedan donar con seguridad por sí mismos, y cuando haya un alto riesgo de ser transfundido.

Para considerar la donación autóloga en los niños, se debe tener en cuenta que el niño pueda ser capaz de donar, tanto por su tamaño (no sólo tras evaluar el volumen de sangre que puede extraerse con respecto al tamaño de los donantes, sino también el acceso venoso), como por su desarrollo madurativo.

Aunque está descrita en niños menores, la mayoría de los programas de autodonación se refieren a mayores de 20 kg. Se trata de sangre completa con todos los factores de la coagulación (salvo el factor V y el factor VIII) y con menor hematocrito que los concentrados de hematíes. Si no se administra, no se puede utilizar para otros pacientes, ya que no han cumplido los mismos requisitos que los donantes alogénicos.

La mayoría de los centros aceptan llegar a recoger hasta el 10% del volumen de sangre del donante en cada donación, y con estos volúmenes, la donación no debe tener efectos adversos. El volumen sanguíneo a extraer (Tabla 6) dependerá del peso del niño (volumen circulante) y determinará el anticoagulante requerido, ya que las bolsas son para donantes mayores de 50 kg (450 ml y contienen 63 ml de citrato).

TABLA 6. Volumen a extraer en el procedimiento de donación autóloga

VE: Volumen sanguíneo a extraer (ml)	VE = Kg/50 x 450
AcR: Anticoagulante requerido (ml)	AcR = 0,14 x VE
AE: Anticoagulante a extraer (ml)	63 – AcR (de los 63 ml de las bolsas de 450 ml)

Como en los adultos, la donación de sangre se puede programar una vez por semana hasta una semana antes de la cirugía y durante ese tiempo, y en adelante, se requiere realizar suplemento con hierro oral.

Las indicaciones más aceptadas en pacientes pediátricos son cirugía programada (cirugía de escoliosis y la cirugía cardiaca) y previo a la extracción de progenitores hematopoyéticos.

No hay muchos estudios en este campo, pero las conclusiones que se extraen de los publicados, es que esta terapia puede ser utilizada principalmente en niños mayores y adolescentes, y ha sido ampliamente utilizada en la cirugía de la escoliosis[76,77]. Pero existen algunas series en que se ha usado incluso en niños muy pequeños para dar soporte en cirugía cardiaca[78]. Tras la realización del procedimiento de autodonación se requerirá una eritropoyesis compensatoria, que puede ser facilitada con la administración de hierro y eritropoyetina[70-81].

Las complicaciones más frecuentes son las reacciones vasovagales, sobrecarga de volumen y sobretransfusión. La donación autóloga disminuye los riesgos inmunológicos de la transfusión pero no los metabólicos, de contaminación bacteriana o de errores transfusionales.

La donación dirigida en niños

Es bastante frecuente que las familias soliciten dirigir sus donaciones a los pacientes pediátricos, y en algunos Servicios de Transfusión esta práctica se permite. Si se realiza sin razones médicas que lo justifiquen, es importante conocer que no aporta ningún beneficio, e incluso puede suponer algunos riesgos. Aunque la donación debe seguir los mismos filtros que cualquier otra donación, en algunos trabajos se sugiere que pueden tener un riesgo de contagio de enfermedades infecciosas algo mayor.

Además en algunos casos existen razones inmunológicas que desaconsejan esta práctica. El más típico es la sensibilización frente a antígenos HLA familiares que puedan suponer un obstáculo posterior en caso de donaciones para trasplante, no solo hematopoyético, sino también de órgano sólido. Otros ejemplos, en que por razones inmunológicas no debe hacerse donación dirigida serían: la donación de plaquetas paternas en caso de sensibilización HPA, ya que las plaquetas del padre presentan también el antígeno problema; o en caso de enfermedad inmunohemolítica del recién nacido por antígenos menores presentes en el recién nacido, ya que también en estos casos el antígeno problema estará presente en los hematíes paternos.

Transfusión masiva en niños

La transfusión masiva en la población adulta ha demostrado su utilidad, sin embargo en la población pediátrica es un tema en constante debate. En primer lugar, la utilización de protocolos de transfusión masiva es poco común, lo que hace difícil sacar conclusiones que apoyen o desaconsejen su uso. Por ejemplo, una revisión retrospectiva liderada por Livingston que analiza los resultados de la transfusión masiva en niños, encontró que solo el 3% de los pacientes recibieron una transfusión masiva y solo un poco más de la mitad de los pacientes recibieron plaquetas y plasma fresco congelado (PFC) en las primeras 24 horas[82].

Por otra parte, los pacientes pediátricos generalmente pueden tolerar una pérdida de sangre relativamente mayor que los adultos porque tienen una mayor reserva fisiológica. Sin embargo, un bebé de 3 meses tiene una fisiología muy diferente a la de un adolescente de 15 años, lo que causa dificultades para aplicar estrategias de manejo generalizadas.

Sin embargo, aunque los estudios publicados que tratan este tema sean escasos y en su mayoría retrospectivos, pueden darnos una idea de cómo actuar ante una hemorragia masiva en un paciente pediátrico.

Definición de transfusión masiva

Se considera Hemorragia Masiva (HM) a aquella situación clínica en la cual la pérdida de sangre es de tal cantidad y velocidad, que sobrepasa los mecanismos fisiológicos de compensación del organismo, provocando en el paciente una hipoperfusión tisular con descompensación y fracaso circulatorio (shock hipovolémico). La hemorragia masiva en pediatría es difícil de definir, sin embargo podemos guiarnos según parámetros clínicos y la temporalidad del sangrado:

1. Atendiendo a parámetros clínicos:
   a. Pérdidas de sangre evidentes: niveles III y IV de la clasificación de "*American College of Surgeons*" (Tabla 7).
   b. Traumatismos cuya repercusión precisa casi siempre de una transfusión masiva:
      i. Trauma penetrante con compromiso vascular.
      ii. Trauma cerrado con lesión de víscera maciza e inestabilidad hemodinámica.
      iii. Amputación traumática.
2. Atendiendo a la temporalidad:
   a. Pérdida del 50% del volumen sanguíneo en 3 horas.
   b. Pérdida del 100% del volumen sanguíneo en 24 horas.
   c. Pérdida rápida del volumen sanguíneo: estimado en 40 ml/kg en 3 horas.

TABLA 7. Grados de shock hemorrágico según "American College of Surgeons"

Grado pérdidas	I <15%	II 15-30%	III 30-40%	IV >40%
FR (rpm) Lactante Niño	Normal 30-40 20-30	Taquipnea + 40-50 30-40	Taquipnea ++ 50-60 40-50	Taquipnea +++ > 60 (o disminuido) > 50(o disminuido)
TAS	Normal	Normal	Disminuida	Muy disminuida
FC (lpm) Lactante Niño	Normal <140 <120	Taquicardia 140-160 120-140	Taquicardia ++ 160-180 140-180	Taquicardia +++ >180 >160
Pulso periférico	Normal	Disminuido	Muy disminuido	Ausente
Nivel de conciencia	Llanto ansioso	Irritable, confuso	Somnoliento	Letargia
Piel	Fría	Pálida/sudorosa	Pálida y fría	Pálida, fría, cianótica
Relleno capilar	N	>2 seg	>10 seg	Casi indetectable
Diuresis (ml/kg/h) Lactante Niño	Normal >2 >1	Oliguria + 2 - 1,5 1 - 0,5	Oliguria ++ 1,5- 0,5 0,5-0,2	Anuria

Sin embargo, no toda hemorragia masiva implica el uso de una transfusión masiva (TM). Para hablar de TM en niños, esta situación se ha definido clásicamente como el reemplazo del 50% del volumen sanguíneo en 3 horas o transfusión del 100% del volumen sanguíneo en 24 horas[82].

Aunque en un estudio realizado posteriormente por Neff et al. en 5000 pacientes pediátricos, se encontró un punto de inflexión en sus datos que sugerían peores resultados con una pérdida sanguínea de 40 ml/kg durante 24 horas. Esto equivale a aproximadamente la mitad del volumen circulante en un niño y es la definición sugerida por los expertos por su base científica[83]. Sin embargo en la última revisión sistemática publicada se confirma como existen diferentes definiciones de TM en los trabajos revisados, siendo la más frecuente la de la transfusión de más de una volemia en menos de 24 horas[84]. En este trabajo recientemente publicado se confirma la heterogeneidad de los trabajos existentes y las conclusiones alcanzadas por los mismos; y se insiste en la necesidad de revisar esta práctica pues presenta una elevada mortalidad en niños[84].

Proporción de componentes sanguíneos a trasfundir

En el paciente adulto, el uso de componentes sanguíneos en proporción 1:1:1 (plasma/plaquetas/concentrado de hematíes) ante una hemorragia masiva está bien establecido gracias a una serie de trabajos que demuestran una disminución de la mortalidad[85-92]. Sin embargo, lo que no está claro es si ese enfoque beneficiaría a los pacientes pediátricos, ya que los niños son un grupo muy heterogéneo que difiere del adulto en el tipo de mecanismo de lesión traumática, la respuesta fisiológica al trauma, la hemorragia y sus tratamientos posteriores.

A día de hoy no ha sido demostrado que la proporción 1:1:1 aporte mejores datos de supervivencia en la población pediátrica con respecto a una transfusión “a criterio del médico”, es decir, trasfundir aquel componente que el paciente necesite en el momento que lo necesite.

Por ejemplo, en el trabajo de los autores concluyeron que el uso de un protocolo de transfusión masiva no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad en comparación con la transfusión a criterio del médico[93]. Lo que sí refieren es que el uso del programa de transfusión masiva se asoció con un menor número de eventos tromboembólicos. Por otra parte, Nosanov y cols. concluyen que el aumento de las proporciones de hemoderivados no se asoció con una mayor supervivencia[94].

En el trabajo de Edwards y cols. encontraron que los pacientes no se beneficiaron de las tasas cercanas a 1: 1 y, de hecho, encontraron mayores tasas de mortalidad en los que recibieron proporciones más altas de plasma fresco congelado/concentrado de hematíes[95].

En definitiva, la población pediátrica está mucho menos estudiada y difiere significativamente de la población adulta en muchos aspectos complicando mucho la sistemática a seguir ante una hemorragia masiva, pero podríamos concluir de lo dicho anteriormente que aunque la proporción 1:1:1 no ha demostrado mayores tasas de supervivencia, sí que se ha asociado con menos eventos tromboembólicos.

Uso de ácido tranexámico

El ácido tranexámico (ATX) está establecido como un estándar en adultos víctimas de traumatismos hemorrágicos[95]. A día de hoy en pediatría el ATX no se considera como un estándar, sin embargo, hay varios trabajos que hablan de sus beneficios y sobre todo de sus escasos efectos secundarios. Una revisión del uso de ATX en pediatría encontró una reducción significativa en los requerimientos de transfusión en niños sometidos a cirugía a los que se les había administrado ATX sin eventos adversos aparentes[97]. Un ensayo militar de Eckert y cols. analizó retrospectivamente a 766 pacientes pediátricos que habían sufrido traumatismo entre 2008 y 2012[98]. En estos

pacientes, el uso de ATX se asoció con una disminución de la mortalidad, un mejor estado neurológico al alta y una ventilación reducida sin complicaciones tromboembólicas significativas.

Por tanto, de todo ello se podría concluir que el ATX reduce la necesidad de transfusión, no parece tener efectos adversos graves y se asocia a menor mortalidad, por lo que su uso estaría recomendado en estas situaciones.

Coagulopatía y tromboelastografía

La coagulopatía asociada a hemorragia masiva es una entidad que se presenta en hasta el 25% de los casos de trauma severo y que se asocia a mayores tasas de mortalidad[99,100]. Por este motivo, la evolución de los protocolos de transfusión masiva se ha centrado en la identificación y comprensión de los mecanismos que rodean a la coagulopatía asociada a la hemorragia masiva.

En este sentido los test de laboratorio tradicionales, como el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina, solo miden una parte del proceso de coagulación y lo hacen de manera muy artificial. Además, estas pruebas consumen mucho tiempo y pueden ser normales en las fases más precoces de la coagulopatía. Sin embargo, otras pruebas como la tromboelastografía son capaces de medir las propiedades viscoelásticas de la sangre, desde la formación del coágulo hasta su fibrinólisis, lo que aporta una información de vital interés en el paciente con coagulopatía severa. Este tipo de aproximaciones pueden incluso orientar el tratamiento de este tipo de pacientes, ya que proporcionan información sobre la indicación del componente sanguíneo específico necesario para corregir la anomalía. Una de sus mayores ventajas es la reducción del uso de componentes sanguíneos, disminuyendo así sus posibles complicaciones[101].

Su uso ahora es recomendado por las pautas de transfusión estadounidenses y europeas[102,103].

Uso de Factor VII activado

El factor VII activado (FVIIa) parece reducir la hemorragia en pacientes con sangrado activo, sin embargo no se ha demostrado que tenga efecto sobre la mortalidad y además se ha asociado a un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales. Algunos autores aún consideran su uso en los niños con hemorragia masiva[104]; sin embargo, un metaanálisis sobre su uso en adultos recomendó evitar su uso fuera de su indicación, en este caso en pacientes hemofílicos con diátesis hemorrágica[105]. Actualmente su uso no se recomienda en hemorragia masiva.

Uso de fibrinógeno

La hiperfibrinólisis y la subsiguiente hipofibrinogenemia son un problema importante en las hemorragias graves tanto en adultos como en niños. Históricamente, el uso de fibrinógeno se a limitado a aquellas situaciones en las que alcanza un nivel sanguíneo bajo (generalmente menos de 1 g/L), sin embargo se ha podido observar que el retraso en la administración puede prolongar el tiempo de sangrado lo que conlleva peores resultados[106-108]. Hasta la fecha, no se conoce ningún trabajo que haya analizado el uso de fibrinógeno en hemorragia masiva pediátrica, sin embargo lo que sí parece claro es que en niños el fibrinógeno se reemplaza mejor usando crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno por razones de volumen.

4. CONCLUSIONES

• La población pediátrica requiere de consideraciones especiales a la hora de realizar transfusión de componentes sanguíneos, tanto por las características de los productos a trasfundir como por las peculiaridades clínicas de esta población.

• La transfusión intrauterina es un procedimiento seguro para el tratamiento de la anemia fetal grave.

• La transfusión intravascular es la transfusión intrauterina más eficaz y rápida para el tratamiento de la anemia fetal.

• En pediatría es esencial reducir la exposición a donantes. El número de transfusiones de hematíes es más bajo en aquellos centros en los que es habitual el uso de protocolos de transfusión.

• Debido a la inmadurez del sistema inmune del neonato, raramente se desarrollan anticuerpos a los antígenos extraños durante los primeros meses de vida. Por lo tanto, no es necesaria la repetición de las pruebas de detección de anticuerpos irregulares durante los primeros cuatro meses de vida.

• El papel de la transfusión en el desarrollo de la ECN y la activación T provocada por la presencia de neuraminidasa circulante hace que esta enfermedad sea un reto para la medicina transfusional.

• Los componentes sanguíneos para transfusión, las soluciones aditivas, los equipos de transfusión especiales y las características clínicas diferenciales, hacen de la transfusión pediátrica un área interesante para la investigación dentro de la medicina transfusional.

• En la transfusión masiva pediátrica se recomienda el uso de tromboelastografía para el tratamiento y control de la coagulopatía, proporciones 1:1:1 en caso de reemplazar volúmenes mayores a 40 ml/kg y el uso temprano de concentrado de fibrinógeno.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J.* 1963; 2: 1107-1109.

2. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92:91.

3. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. Lancet 1988; 1:1073.

4. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000; 342:9.

5. Fung MK, Grossman MK, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical manual of the American Association of Blood Banks, 18th ed, American Association of Blood Banks, Bethesda, Maryland 2014.

6. Schonewille H, Prinsen-Zander KJ, Reijnart M, et al. Extended matched intrauterine transfusions reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. Transfusion 2015; 55:2912.

7. Viëtor HE, Kanhai HH, Brand A. Induction of additional red cell alloantibodies after intrauterine transfusions. *Transfusion*. 1994; 34: 970-974.

8. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, *et al.* High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196: 143.e1-6.

9. Watson WJ, Wax JR, Miller RC, *et al.* Prevalence of new maternal alloantibodies after intrauterine transfusion for severe Rhesus disease. *Am J Perinatol* 2006; 23: 189-192.

10. Harman CR, Bowman JM, Manning FA, *et al.* Intrauterine transfusion-intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1053-1059.

11. Howe DT, Michailidis GD. Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 880-884.

12. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, *et al.* Comparison of four types of intrauterine transfusion: effect on fetal hematocrit. *Fetal Ther.* 1989; 4:126-37.

13. Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, *et al.* When to perform the next intra-uterine transfusion in patients with Rh allo-immunization: combined intravascular and intraperitoneal transfusion allows longer intervals. *Fetal Ther.* 1989; 4:14-20.

14. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood 1991; 77:2360.

15. Moise KJ Jr, Mari G, Fisher DJ, *et al.* Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusión for treatmentof severe red blood cell alloimmunization. Am J ObstetGynecol 1990; 163:776.

16. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Mari G, Norton ME, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:697.

17. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, *et al.* Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1302-1307.

18. van Kamp IL, Klumper FLCM, Oepkes D, *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:171-177

19. Oepkes D, van Scheltema PA. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 432-438.

20. Yinon Y, Visser J, Nelly EN, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 601-606.

21. Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp IL, *et al.* Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997; 131: 373-380.

22. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 858-863.

23. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:192-200.

24. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, *et al.* Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; 109:42-47.

25. Nickel RS, Josephson CD: Neonatal Transfusion Medicine: Five Major Unanswered Research Questions for the Twenty-First Century. Clin Perinatol. 2015; 42(3): 499-513.

26. Josephson CD, Mondoro TH, Ambruso DR, et al.: One size will never fit all: the future of research in pediatric transfusion medicine. Pediatr Res. 2014; 76(5): 425-31.

27. Clinical Guide to transfusion medicine. Canadian Blood Services 2014. Chapter 13.Neonatal and Pediatric transfusion. K.E. Webert, HA Hume.

28. Joint United Kingdom Blood Transfusion 2013.Transfusional HandBook: Neonatal Transfusion.

29. Roseff Susan D, editor. Pediatric Transfusion: A Physician's Handbook. Bethesda, Maryland, American Association of Blood Banks; 2009.

30. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular, editor. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. SETS. 5ª edición. Barcelona. 2015.

31. New H, Berryman J, Bolton-Maggs P, Cantwell C, Chalmers E, Davies T, et al. Guideline on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol 2016;175(5):784-828.

32. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, *et al.* The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-307.

33. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, *et al.* Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-91.

34. R Parker. Transfusion in critically ill children: indications, risks and challenges. Critical Care medicine 2014; 42 (3): 675-689.

35. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition.

36. Ibrahim M. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Child Health 2014; 50: 122-130.

37. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogenic red blood cell transfusion (Review). Cochrane Neonatal Review Group 2012

38. Carson J, Grossman B, Kleinman S. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from de AABB. Ann Intern Med 2012; 157:49-58.

39. R Whyte, A Jefferies. Red blood cell transfusion in newborn infants. J Pediatr Child Health 2014; 19 (4):213-17.

40. Guzzetta NA: Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2011; 21:504-511.

41. Kneyber MC, Grotenhuis F, Berger RF, et al: Transfusion of leukocyte-depleted RBCs is independently associated with increased morbidity after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:298-305.

42. Lacroix J: Red cell transfusion: Risk marker or risk factor in cardiac children? *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:330-331.

43. Leal-Noval SR, Arellano-Orden V, Maestre-Romero A, et al: Impact of national transfusion indicators on appropriate blood usage in critically ill patients. *Transfusion* 2011; 51:1957-1965.

44. Dallman MD, Liu X, Harris AD, et al: Changes in transfusion practice over time in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:843-850.

45. Robert I. Parker, MD Transfusion in Critically Ill Children: Indications, Risks, and Challenges. *Crit Care Med* 2014; 42:675-690).

46. Transfusion policy for neonates and children. NHS.QE GATES HEAD 2014.

47. Fergusson DA, Herbert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature very low birth weight infants: the ARIPI randomized trial. JAMA 2012;10(14):1443-51.

48. Eder AF, Gray K, Manno CS. Comparison of CPDA with AS red cell transfusion to infants undergoing OMEC. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 628.

49. Molnar R, Johnson R, Sweat LT, *et al.* Absence of D alloimmunization in D- pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets. *Transfusion* 2002; 42: 177-182.

50. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al.: Association between plasma transfusion and clinical outcome in critically ill children: A prospective observational study. *Vox Sang* 2013; 104:1-8.

51. Puetz J, Witmer C, Huang YS, et al.: Widespread use of fresh frozen plasma in US children's hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect. *J Pediatr* 2012; 160:210-215.e1.

52. Verghese SG: Elective fresh frozen plasma in the critically ill: What is the evidence? *Crit Care Resusc* 2008; 10:264-268.

53. Dara SI, Rana R, Afessa B, et al.: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33:2667-2671.

54. DeSimone R, Nellis M, et al.: Cryoprecipitate indications and patterns of use in the pediatric intensive care unit: inappropriate transfusions and lack of standardization. Transfusion 2016; 56:1960-4.

55. Christensen R, Baer V, Lambert D, Ilstrup S, Eggert L, Henry E. Association, among very-low-birth-weight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion 2014; 54: 104-8.

56. Baer VL, Lambert DK, Gregory LEH, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. Transfusion 2011;51(9):1933-9.

57. Italian multicenter study on retinopathy of prematurity. The Italian ROP Study Group. Eur J Pediatr 1997;156:939-43.

58. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997;131:541-4.

59. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2001;62:57-63.

60. Wang Y, Chan O, Chiang M, Yang P, Chu S, Hsu J, et al. Lien.R. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants. Pediatr Neonatol 2017;58(3):216-22.

61. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. Pediatr 1999;104:514-8.

62. Iskander IF, Salama KM, Gamaleldin RM, Seghatchian J. Neonatal RBC transfusions: Do benefits outweigh risks? Transfus Apher Sci. 2018 Jun;57(3):431-436.

63. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? Transfusion 2010; 50:1106.

64. Blau J, Calo JM, Dozor D, et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. J Pediatr 2011; 158:403

65. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. Pediatrics 2011; 127:635.

66. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics 2012; 129:529.

67. Wallenstein MB, Arain YH, Birnie KL, Andrews J, Palma JP, Benitz WE2, Chock VY. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: a review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit. J Pediatr. 2014;165:678-82.

68. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. JAMA 2016; 315:889.

69. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, Thomas MS, Kent DM. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. J Perinatol. 2011;31:176-82.

70. Harsono M, Talati A, Dhanireddy R, Elabiad M. Are packed red blood cell transfusions protective against late onset necrotizing enterocolitis in very low birth infants? E-PAS 2011;509.

71. Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M, Zhang J, Cobb F, Stamler JS. S-nitroso-hemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. Proc Natl Acad Sci 2007;104:17058-62.

72. Wang LY, Chan YS, Chang FC, Wang CL, Lin M. Thomsen-Friedenreich activation in infants with necrotizing enterocolitis in Taiwan. Transfusion 2011; 51: 1972-6.

73. Rose AT, Saroha V and Patel RM. Transfusion-related gut injury and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2020; 47: 399-412.

74. Nellis ME, Goel R and Karam O. Transfusion management in pediatric oncology patients. Hematol Oncol Clin N Am 2019; 33: 903-913.

75. O'Brien KL, Kim YA, Haspel RL, Uhl L. Provision of KEL1-negative blood to obstetric patients: a 3-year single-institution retrospective review. Transfusion 2015; 55: 599-604.

76. Anand N, Idio FG Jr, Remer S, et al. The effects of perioperative blood salvage and autologous blood donation on transfusion requirements in scoliosis surgery. *J Spinal Disord* 1998; 11: 532-534.

77. Murray DJ, Forbes RB, Titone MB, *et al.* Transfusion management in pediatric and adolescent scoliosis surgery. Efficacy of autologous blood. *Spine* (Phila Pa 1976) 1997; 22: 2735-2740.

78. Hibino N, Nagashima M, Sato H, *et al.* Preoperative autologous blood donation for cardiac surgery in children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 21-24.

79. Vega R et al. The CHoR protocol: Minimizing transfusión requirements for children undergoing craniosynostosis repair. J Neurosurg Pediatr. 2014 Aug;14(2):190-5.

80. Basora M et al. Optimizing preoperative haemoglobin in major orthopaedic surgery using intravenous iron with or without erythropoietin. An epidemiologic study. Revista Española de Anestesiología y reanimación (English edition). 2015 Jul; 62 (6): 313-321.

81. Sonzogni V, Crupi G, Poma R, et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 429-434.

82. Livingston MH, Singh S, Merritt NH. Massive transfusion in paediatric and adolescent trauma patients: Incidence, patient profile, and outcomes prior to a massive transfusion protocol. Injury. 2014;45:1301-1306.

83. Neff LP, Cannon JW, Morrison JJ, et al. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78:22-28.

84. Kamyszek RW, Leraas HJ, Reed C, Ray CM, Nag UP, Poisson JL and Tracy ET. Massive transfusion in the pediatric population: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. J Trauma Acute Care Surg 2019; 86: 744-754.

85. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio >1: 1.5 is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. J Trauma. 2008;65:986-993.

86. Johansson PI, Hansen MB, Sørensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? Vox Sang. 2005;89:92-96.

87. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang. 2009;96:111-118.

88. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma. 2007;63:805-813.

89. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, et al. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Vox Sang. 2008;95: 112-119.

90. HolcombJB, ZarzabalLA, MichalekJE,etal. Increased platelet: red blood cell ratios are associated with improved survival after massive transfusion. Journal Trauma. 2011;71:318-329.

91. Gunter OL, Au BK, Isbell JM, et al. Optimising outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. J Trauma. 2008;65:527-532.

92. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313: 471-482.

93. Chidester SJ, Williams N, Wang W, et al. A pediatric massive transfusion protocol. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73:1273-1277.

94. Nosanov L, Inaba K, Okoye O, et al. The impact of blood product ratios in massively transfused pediatric trauma patients. Am J Surg. 2013;206: 655-660.

95. Edwards MJ, Lustik MB, Clark ME, et al. The effects of balanced blood component resuscitation and crystalloid administration in pediatric trauma patients requiring transfusion in Afghanistan and Iraq 2002 to 2012. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78:330-335.

96. CRASH-2 trial collaboratorsShakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.

97. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. Br J Surg. 2013;100:1271-1279.

98. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, et al. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). J Trauma Acute Care Surg. 2014;77: 852-858.

99. Hess JR, Brohi K, Dutton RP,et al.The coagulopathy of trauma:a review of mechanisms. J Trauma. 2008;65:748-754.

100. Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma. 2003;54:1127-1130.

101. Vogel AM, Radwan ZA, Cox CS Jr, et al. Admission rapid thrombelastography delivers real-time "actionable" data in pediatric trauma. J Pediatr Surg. 2013;48:1371-1376.

102. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;17:R76.

103. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on perioperative blood management*. Anesthesiology. 2015;122:241-275.

104. Dehmer JJ, Adamson WT. Massive transfusion and blood product use in the pediatric trauma patient. Semin Pediatr Surg. 2010;19:286-291.

105. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD005011.

106. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. J Thromb Haemost. 2012;10:1342-1351.

107. InabaK, Karamanos E, Lustenberger T, etal. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. J Am Coll Surg. 2013;216:290-297.

108. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. Crit Care. 2014;18:R52.

TRANSFUSIÓN EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL Y EN LA GESTACIÓN

Dra. Carmen Fernández Álvarez
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de Cabueñés-Gijón

ÍNDICE

1. Cambios en la fisiología sanguínea durante la gestación.

2. Epidemiología de la transfusión en la gestación. Situaciones de riesgo.

3. Estudios inmunohematológicos en el embarazo.

4. Selección de componentes sanguíneos durante la gestación y en la etapa fértil de la mujer.

5. Alternativas a la transfusión alogénica durante la gestación.

6. Aspectos generales sobre el manejo clínico de la anemia y la transfusión durante la gestación.

7. Medidas generales y solicitud de componentes sanguíneos para el tratamiento transfusional durante el parto o puerperio.

8. Transfusión de componentes sanguíneos en la hemorragia obstétrica.

9. Protocolo transfusional de la hemorragia masiva obstétrica.

10. Hemovigilancia en la mujer en edad fértil y el embarazo.

11. Bibliografía

TRANSFUSIÓN EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL Y EN LA GESTACIÓN

OBJETIVOS DOCENTES

1. Describir las peculiaridades fisiológicas del embarazo que se relacionan directamente con el riesgo hemorrágico y transfusional.
2. Revisar la epidemiología de la transfusión en el embarazo y parto.
3. Repasar el proceso de selección de los componentes sanguíneos en este contexto clínico.
4. Revisar las indicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos durante la gestación y en la etapa fértil de la mujer.
5. Examinar, desde el punto de vista transfusional, el manejo de la hemorragia obstétrica incidiendo particularmente en la hemorragia masiva.
6. Mencionar brevemente algunos aspectos de la Hemovigilancia en este subgrupo específico de receptoras.

1. CAMBIOS EN LA FISIOLOGIA SANGUÍNEA DURANTE LA GESTACIÓN

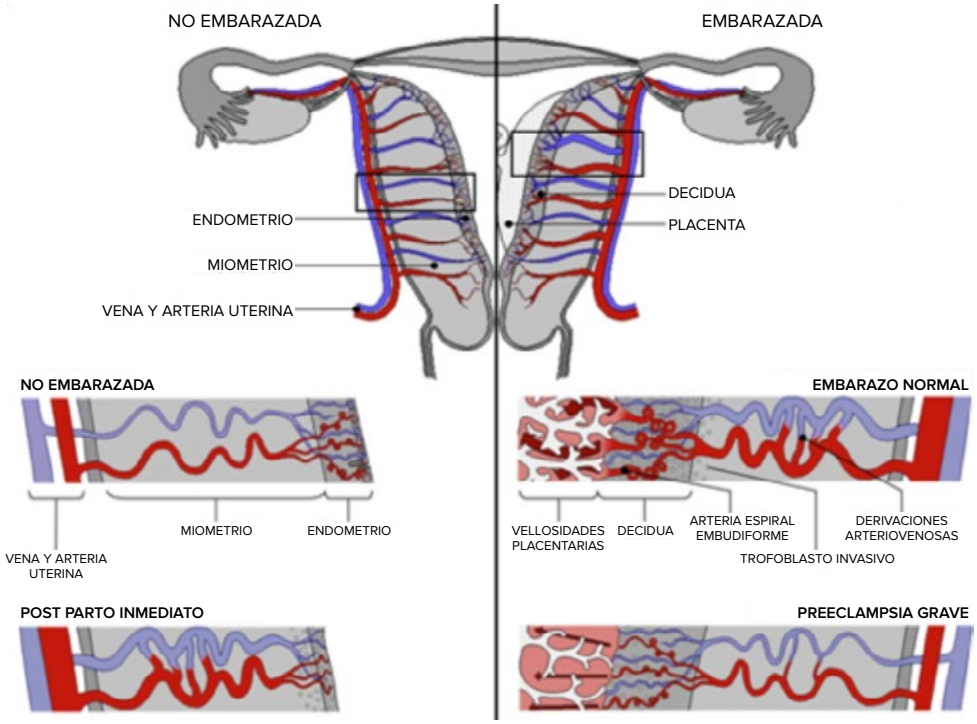
Durante la gestación se producen importantes cambios fisiológicos en la anatomía, sistema circulatorio y composición de la sangre[1,2,3]. Estos tienen como objetivo garantizar el normal desarrollo del nuevo individuo y afrontar el estrés fisiológico del parto. Los cambios más relevantes en el embarazo normal son:

- **Volumen sanguíneo:** aumenta significativamente pudiendo llegar a duplicarse en el tercer trimestre.
- **Masa eritrocitaria y volumen plasmático:** la masa eritrocitaria total se incrementa pero el volumen plasmático se expande en mucha mayor medida. El resultado final es una reducción relativa de los niveles de eritrocitos y hemoglobina por un mecanismo de dilución.
- **Niveles de plaquetas:** aunque se incrementan los niveles de trombopoyetina y posiblemente la producción de plaquetas las cifras de éstas descienden a lo largo del embarazo entre un 10-30% por efecto dilucional.
- **Sistema hemostático, activadores, inhibidores y fibrinólisis[4]:** desde el punto de vista de la hemostasia destacan importantes incrementos de los niveles de Factor VIII coagulante, Factor Von Willebrand y Fibrinógeno. Los valores de Fibrinógeno pueden alcanzar valores en torno a 600-700 mg/dL al final de un embarazo normal.

Por el contrario se produce un descenso de los principales inhibidores fisiológicos, proteína C y S anticoagulante, y de los activadores de la fibrinólisis (activador tisular del plasminógeno).

- **Sistema cardiovascular:** la presión arterial desciende, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco aumentan. El nivel máximo de gasto cardiaco se produce en el momento del stress del parto. Cada contracción durante el expulsivo es capaz de movilizar 300-500 ml de sangre desde el territorio uterino a la vasculatura sistémica.
- **Circulación en el área útero placentaria:** se produce un marcado incremento de la musculatura del útero y de vasculatura en la placenta. Los vasos presentan un estado de dilatación por la pérdida de músculo y elástica vascular así como por la acción relajante de las hormonas del embarazo. Todos estos cambios favorecen el débito sanguíneo en el territorio. Véase la figura 1.

FIGURA 1. Neovascularización del área útero-placentaria



Fuente: G. J. Burton. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. Placenta. Volume 30, Issue 6, June 2009, Pages 473-482.

Acceso libre: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400409000666#!.

• **Redistribución del volumen sanguíneo:** Al final del embarazo se estima que el flujo circulatorio en el territorio placentario es de unos 700 ml/minuto. En una mujer no gestante menos del 1% del flujo sanguíneo se encuentra en el útero, al final del embarazo éste puede llegar a representar un 15% del total.

Todos estos mecanismos adaptivos (véase resumen en figura 2) se producen para garantizar el desarrollo fetal, satisfacer las demandas metabólicas de la madre así como para abordar el estrés hemorrágico del parto. En caso de embarazo múltiple todos estos cambios se intensifican significativamente.

FIGURA 2. Cambios circulatorios y de la fisiología sanguínea durante la gestación

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TRANSFUSIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

La hemorragia constituye la primera causa de mortalidad materna en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en los países con menos recursos. Resulta paradójico que mientras la mortalidad por hemorragia está descendiendo en el tercer mundo se haya notificado en los últimos años un marcado incremento en los países avanzados[5]. Este hecho se relaciona con varias circunstancias[6]: aumento de embarazos en adolescentes y mujeres añosas, aumento del índice de cesáreas y trastornos de la placentación e incremento de las gestaciones múltiples como consecuencia del empleo de técnicas de fertilización asistida.

La incidencia de la transfusión durante el embarazo y el parto es muy variable dependiendo del país y del nivel de especialización del centro sanitario[7,8]. Diversas publicaciones del primer mundo notifican porcentajes que oscilan entre el 0.67% y más del 3% % de las gestaciones. El riesgo transfusional se incrementa según el parto sea vaginal normal, instrumental o mediante cesárea. En cualquier caso algunos estudios han estimado un incremento en torno al 30% en los últimos diez años, debido al incremento del sangrado postparto.

Respecto a la incidencia de la hemorragia crítica obstétrica[9,10] diferentes publicaciones arrojan una incidencia de alrededor 0.5-0.7/100.

En mujeres que ya precisaron transfusión en un embarazo previo el riesgo de requerir transfusión en embarazos subsiguientes se estima que es cuatro veces superior.

La epidemiología de la transfusión durante el embarazo depende de la prevalencia de patología crónica en las gestantes. En países donde son frecuentes las hemoglobinopatías, el embarazo es una situación que pone a la mujer en riesgo de requerir transfusión o de incrementar sus necesi-

dades transfusionales previas. En nuestro medio el embarazo está generalmente bien controlado desde su inicio de modo que las patologías previas o sobrevenidas, tanto médicas como obstétricas se diagnostican y controlan estrechamente y el parto se desarrolla bajo una especial atención y vigilancia. Sin embargo un sangrado agudo grave puede ser la primera manifestación de una patología obstétrica no previamente conocida.

Las causas de hemorragia varían según el periodo del embarazo[11]. El tipo de patología obstétrica condiciona también la gravedad del sangrado y por tanto la cantidad y variedad de componentes sanguíneos que se requieren para abordar su tratamiento: véase Tabla 1.

En el primer trimestre de la gestación la transfusión se requiere en situaciones de pérdida embrionaria y sobre todo en los casos de embarazo ectópico. Dada la inviabilidad del embrión o feto, el objetivo clínico se centra exclusivamente en preservar la salud materna. En este periodo del embarazo el componente habitualmente requerido es el concentrado de hematíes y raramente se precisa la transfusión de plasma o plaquetas. Cuando el sangrado acontece al final del segundo trimestre o en el tercer trimestre, además de la salud materna se encuentra en riesgo la supervivencia del feto. La hemorragia en este periodo puede presentarse de forma muy rápida e inesperada y ser muy difícil de controlar. Además, en ciertos patologías se acompaña desde su mismo inicio, de un cuadro de coagulopatía intravascular diseminada (CID). En el sangrado grave del tercer trimestre y peri-parto es más frecuente que la paciente requiera transfusión de multicomponentes.

En el puerperio el sangrado puede ocurrir tras un expulsivo patológico pero en ocasiones el sangrado se presenta de manera abrupta tras un parto aparentemente normal cuando se desarrolla un cuadro de atonía uterina.

TABLA 1. Patología obstétrica y riesgo transfusional

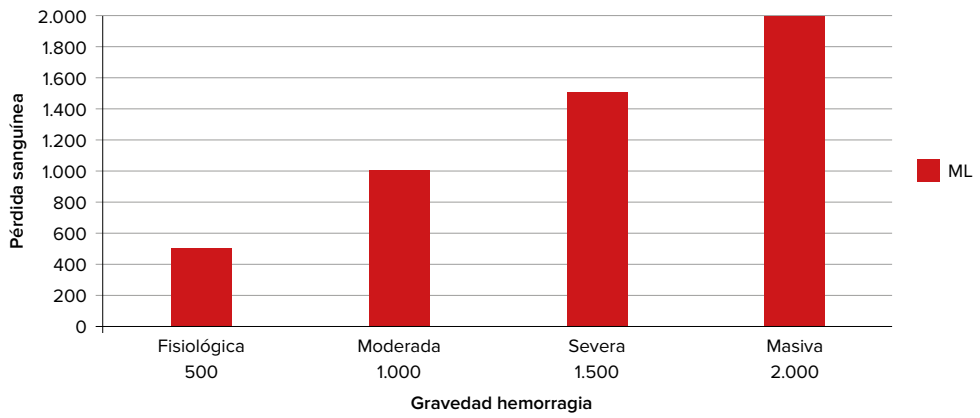
Periodo Gestacional	Patología	Componentes sanguíneos requeridos
Primer Trimestre	Embarazo ectópico. Pérdida embrionaria.	Hematíes. Menos frecuente: plasma y plaquetas.
Segundo Trimestre	Aborto. Eclampsia.	Hematíes. Menos frecuente: plasma y plaquetas.
Tercer Trimestre	Eclampsia/HELLP. Vasos previos. Inserción anómala de placenta: ácreta, pércreta, previa, marginal. Retención feto muerto.	Hematíes. Multicomponentes (plasma y plaquetas). Derivados plasmáticos humanos y/o recombinantes.
Parto y Puerperio	Cesárea. Atonía Uterina. Embolismo líquido amniótico. Otros factores de riesgo que inciden en el desarrollo de hemorragia peri-parto son: multiparidad; gestación múltiple; polihidramnios, macrosomía fetal, coagulopatía materna.	Hematíes. Multicomponentes (plasma y plaquetas). Derivados plasmáticos humanos y/o recombinantes.

En lo que respecta a la clasificación de la gravedad de la hemorragia se usan diferentes términos en la literatura y no existe un completo consenso al respecto. En la figura 3 se muestra una clasi-

ficación comúnmente aceptada sobre la gravedad de la hemorragia según el volumen de sangrado: fisiológica, moderada, severa y masiva o critica. La gravedad de la pérdida no sólo depende de su volumen sino del tiempo en que esta pérdida se manifiesta aunque ambos factores se encuentran íntimamente relacionados.

En los partos vaginales normales la pérdida es de rango fisiológico y en la mayoría de cesáreas no complicadas es fisiológico o moderado por lo que no suelen requerir soporte transfusional.

FIGURA 3. Clasificación de la gravedad de la hemorragia obstétrica



Cuando la hemorragia es severa o masiva es imprescindible adoptar una política transfusional precoz. Esta actitud proactiva es imprescindible para reducir la mortalidad materna, fetal y perinatal. La mortalidad materna de aquellas pacientes que rechazan la transfusión es muchísimo más alta que la de la población general[12].

3. ESTUDIOS INMUNOHEMATOLÓGICOS REQUERIDOS DURANTE EL EMBARAZO

Todas las gestantes deben ser sometidas a control inmunohematológico al inicio y durante el transcurso del embarazo para evaluar su situación inmune y el eventual desarrollo de anticuerpos que pueden ser clínicamente significativos desde el punto de vista transfusional o presentar riesgo de ocasionar Enfermedad Hemolítica del Feto y/o Recién Nacido (EHFRN).

Existen diversas guías y recomendaciones de sociedades científicas[13], entre ellas la guía elaborada conjuntamente por la SETS (Sociedad Española de Transfusión Sanguínea) y la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia)[14], aunque no ha sido recientemente actualizada. En la tabla 2 se recogen, a modo de resumen, diversas recomendaciones sobre las que existe un mayor grado de coincidencia o consenso. Evidentemente según cada zona geográfica o según los datos epidemiológicos locales se aplicarán los protocolos de seguimiento más adecuados.

TABLA 2. Controles inmunohematológicos embarazo

Primer trimestre	**Determinación de grupo ABO y Rh D** • Se recomienda el empleo de reactivos monoclonales y el uso complementario de un anti D que ofrezca un resultado negativo con la variante DVI. • No se recomienda la realización rutinaria de test de antiglobulina para la determinación del antígeno D. De realizarse, un resultado positivo debe validarse sólo si el Coombs Directo de la gestante es negativo. • Cuando el resultado de la determinación del antígeno D sea dudoso, se requieren estudios adicionales para aclarar el resultado. Las variantes de D no son frecuentes pero algunas se asocian con el riesgo de desarrollar aloanticuerpos anti D. Se recomienda realizar un test molecular para tipificar una posible variante de D y evaluar el posible riesgo. Hasta determinar definitivamente su estado, la mujer debe considerarse provisionalmente como Rh D negativo. **Escrutinio de anticuerpos irregulares en test de antiglobulina** • Se recomienda el estudio con un panel de tres células. El perfil de grupos de estas células debe adaptarse al grupo étnico de las gestantes incluyendo los antígenos de riesgo para esa población. • Si el resultado es negativo no se requieren más controles programados en el primer trimestre. • Si el resultado es positivo debe realizarse un estudio de identificación. • Si el anticuerpo no es clínicamente significativo se debe informar a la paciente y continuar con los controles habituales del embarazo, teniendo en cuenta en los ulteriores controles la posible aparición de otros anticuerpos asociados que si puedan ser clínicamente significativos. • Si el anticuerpo es potencialmente significativo se debe realizar una cuantificación o titulación, o método de evaluación del riesgo alternativo, que se repetirá periódicamente a lo largo del embarazo. En la tabla 3 se muestra una relación de los anticuerpos de riesgo. • La paciente debe ser informada y se le debe ofrecer la realización de un estudio paterno, fenotipo o genotipo (cuando el fenotipo no sea clarificador) para determinar la probabilidad de que el feto sea positivo para el antígeno. • En el caso del anti D se debe realizar la determinación del genotipo fetal mediante estudio de ácido nucleico libre fetal circulante en la sangre materna. Esta determinación puede realizarse también para otros antígenos como Kell. No se recomienda el empleo de métodos invasivos. • Si existe riesgo de EHFRN la gestante debe ser atendida en una unidad obstétrica con experiencia en el manejo de estos casos.
Segundo trimestre	**Escrutinio de anticuerpos irregulares en test de antiglobulina** • Si el resultado resulta positivo se seguirán las mismas recomendaciones que cuando este resultado se obtiene en el escrutinio del primer trimestre. • En la semana 28, fecha en la que se recomienda la administración de gammaglobulina anti D a las mujeres negativas, se debe disponer de un resultado reciente de anticuerpos irregulares. **Determinación no invasiva del genotipo D fetal en mujeres no aloinmunizadas** • Si el test está disponible para uso rutinario se debería ofrecer a todas las mujeres para determinar si precisan, o no, la administración de gammaglobulina en situaciones de riesgo o de manera programada en la semana 28. En la tabla 4 puede ver un resumen de las indicaciones de la administración de gammaglobulina anti D.
Tercer trimestre	**Escrutinio de anticuerpos irregulares en test de antiglobulina** • Debe realizarse a las mujeres RhD negativo si no han recibido profilaxis programada en la semana 28. • No existe consenso sobre la realización universal de este estudio en la mujer con resultados previamente negativos, ya que raramente los anticuerpos que aparecen en el tercer trimestre se asocian con riesgo de EHFRN.
Recién Nacido Estudio sangre de cordón	**Realización de grupo ABO, RhD y estudio de Coombs Directo** • Existen diferentes políticas al respecto, no siendo obligatorio en todos los casos. • Será obligado si la madre es Rh D negativa y no se ha realizado estudio previo del genotipo fetal para determinar la necesidad de administración de anti D postnatal, o si el recién nacido presenta cualquier síntoma o signo de EHFRN. • En los casos patológicos la realización de eluído o estudios en sangre materna dependerá de cada situación y de los resultados e información de los estudios previos.

En la tabla 3 se pueden consultar las especificidades de los anticuerpos según el riesgo de desarrollar EHFRN, aunque siempre existen casos excepcionales en uno u otro sentido.

TABLA 3. Aloanticuerpos y riesgo de desarrollo de EHFRN

Anticuerpos no relacionados con el desarrollo de Enfermedad hemolítica del Recién Nacido o relacionado con formas asintomáticas	Anti: Lewis a y b; H; I; P1; Lutheran a y b; M*, N; Sda, Cromer, Yta y b; Chido; Rogers; Knops; Indian.
Anticuerpos capaces de desarrollar EHFRN clínicamente relevante[15,16,17,]	Anti: Rh (todos), Kell, Cellano, Kpa, Kpb, Jsa, Jsb; Duffy a, Duffy b, Duffy 3; Kidd a; Kidd b; S, s; Colton a; Diego a, Diego b; Scianna; Gea, Ena; Lu3; Dombrock a; Dombrock b; LW; Gerwich; Tja; Vel; Lan; Jra.

*Existe publicado algún caso anecdótico de anti M, Lu b.
Autoanticuerpos maternos (A.H.A.I. asociada a lupus y otras enfermedades autoinmunes)

En la tabla 4 se muestra un resumen de las indicaciones[18,19,20] para la profilaxis con gammaglobulina anti D en la gestación y puerperio. Existen pequeñas variaciones entre las fuentes consultadas.

TABLA 4. Indicaciones para la administración de gammaglobulina anti D

	GAMMA GLOBULINA ANTI D: INDICACIONES EN LA MUJER
Primer trimestre	Antes de la semana 6 no se requiere la administración. Entre la semana 6 y la 12 no hay consenso pero se considera que el riesgo es mínimo, salvo cirugía o instrumentación. Algunos autores recomiendan la semana 9 como umbral para la recomendación de la profilaxis. A partir de la semana 12: • Aborto espontáneo o electivo. • Embarazo ectópico. • Biopsia coriónica. • Mola hidatítica.
Segundo y tercer trimestre	• Mismas indicaciones que en el primer trimestre. • Amniocentesis, cordocentesis y fetoscopia. • Trauma abdominal. • Hemorragia durante el embarazo. • Versión cefálica externa. • Administración programada en semana 28, salvo que se haya demostrado estatus fetal negativo mediante una prueba validada. • Algunos expertos recomiendan una dosis adicional en la semana 40, si se prolonga el embarazo.
Post-parto	• En las 72 horas postparto, si el recién nacido es RhD positivo o no se ha determinado.
Mujer en edad gestacional	• Si recibe componentes sanguíneos RhD positivos por error o rotura de stock. Se recomienda no sólo tras la transfusión de productos celulares sino también tras la transfusión de plasma.
Dosis mínima recomendada	• Primer trimestre: 250 UI. • Segundo trimestre: 625 UI. • Profilaxis antenatal: 625 UI. • Postparto: 625 UI pero la magnitud de la hemorragia fetomaterna debe ser determinada y se debe administrar una dosis extra si la hemorragia excede los 6 ml. • En caso de embarazo múltiple: se recomiendan dosis más altas y cuantificación de la hemorragia fetomaterna. En algunos países, como España, la única presentación disponible de anti D es de 1250 UI y la mayoría de los autores consideran que en este caso no es necesario cuantificar la hemorragia fetomaterna, salvo que se sospeche que ésta es superior a 15 ml. 250 UI= 50 microgramos.

4. SELECCIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS DURANTE LA GESTACIÓN O EN LAS MUJERES EN EDAD GESTACIONAL

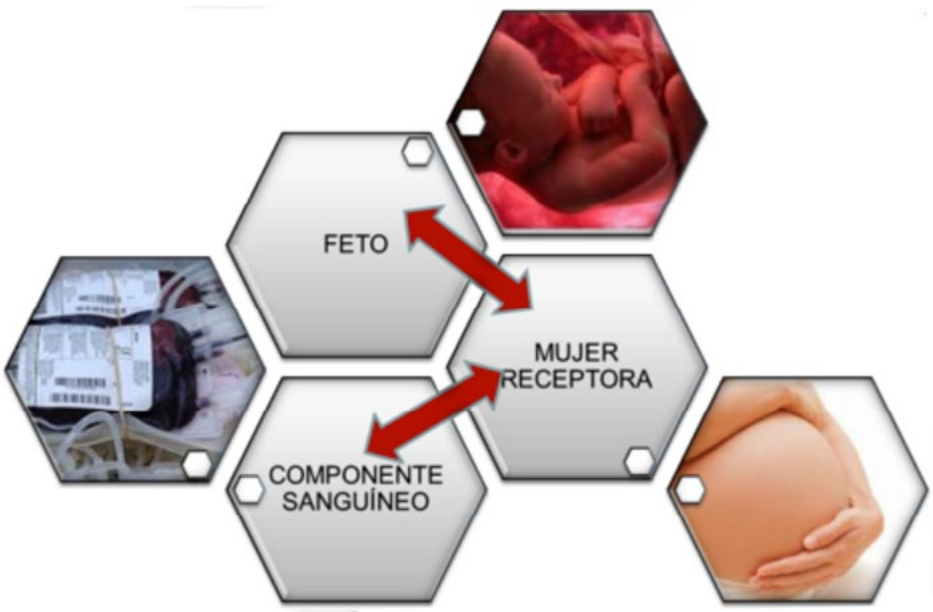
No existen muchas publicaciones que recojan de una manera sistemática todos los aspectos a tener en consideración en este grupo de receptoras por lo que se realiza un resumen de las recomendaciones recogidas en las diferentes fuentes consultadas.

A la hora de seleccionar los componentes sanguíneos se deberá tener en consideración que la presencia o el desarrollo de aloanticuerpos frente a antígenos tanto eritrocitarios como plaquetarios puede tener serias consecuencias para el feto y/o el recién nacido.

La EHFRN por anti D u otros anticuerpos, así como la trombopenia fetal-neonatal son habitualmente consecuencia de la exposición materna a antígenos fetales durante la gestación presente o en embarazos anteriores. Aunque menos frecuentemente aparecen como consecuencia de una transfusión previa y una política correcta de selección de componentes puede evitar muchos de estos casos. Se debe tener siempre presente que la transfusión en estas situaciones implican a más de un receptor (figura 4).

Se debe disponer de protocolos específicos para la selección de los componentes con el objetivo de reducir los riesgos maternos y fetales presentes y futuros[13, 20, 21,22].

FIGURA 4



4.1. Transfusión de hematíes

Selección de componente

- **Producto de elección:** concentrado de hematíes leucoreducido (pre-almacenamiento).
- **Grupo ABO:** idéntico al grupo ABO de la mujer. Sólo como segunda elección y ante la imposibilidad de que sea idéntico se seleccionará ABO compatible. Se debe evitar la exposición del sistema inmune de la madre al plasma conteniendo antígenos solubles AB y debe evitarse también la transferencia de aglutininas anti A y anti B.
- **Grupo RhD:** las mujeres RhD negativas deben recibir siempre hematíes D negativos, sin excepción.
- **Otros grupos:** se debe considerar como un estándar de calidad la transfusión de hematíes CEceK compatibles para prevenir la aloinmunización frente a estos antígenos que pueden producir anemia hemolítica del feto y del recién nacido. Seleccionar hematíes con un fenotipo más extendido (Kidd; Duffy; Ss; etc.) no se considera necesario, exceptuando quizás aquellas mujeres que pertenezcan a un grupo específico de alto riesgo como pueden ser: otras aloinmunizaciones previas, anemia hemolíticas autoinmune, patologías que requieren transfusión crónica.

Test pre-tranfusionales

- **Receptora con aloanticuerpos clínicamente significativos:** se deberán seleccionar hematíes negativos para el o los antígenos en cuestión y los test pretransfusionales incluirán una prueba cruzada con test de antiglobulina indirecta negativo.
- **Receptora sin aloanticuerpos clínicamente significativos:** hematíes con prueba cruzada en antiglobulina negativa, si bien la realización de esta prueba no es obligada pudiendo realizar un test salino inmediato pre-transfusional.
- **Receptora no aloinmunizada pero con un fenotipo raro:** si se conoce que la mujer presenta un fenotipo eritrocitario raro (carente de un antígeno común) se debe valorar cada caso individualmente. Si una futura aloinmunización puede ser clínicamente significativa se buscarán donantes negativos para el antígeno bien en el entorno familiar o en los registros de donantes. Esto debería aplicarse igualmente en el caso de que la mujer presente un fenotipo HPA1 negativo de modo que la transfusión de hematíes provenga de donantes HPA1 negativo.
- **Receptora aloinmunizada frente a antígenos no eritrocitarios:** aunque es una circunstancia poco frecuente, si la mujer es portadora de anticuerpos anti plaquetas (HPA) o granulocitos (HNA) se debería procurar la selección de hematíes de donantes negativos para los antígenos plaquetarios o granulocitarios en cuestión. El objetivo es reducir el riesgo de presentar complicaciones transfusionales como la trombopenia postransfusional o el TRALI en la mujer y evitar también el agravamiento, por re-exposición al antígeno, de un eventual caso de trombopenia o neutropenia fetal-neonatal.

4.2. Selección de plaquetas

- **Producto de elección:** concentrado de plaquetas leucoreducido (pre-almacenamiento) de donante único o mezcla en solución aditiva o plasma ABO idéntico. Aunque existe poca informa-

ción, no existe ninguna recomendación restrictiva para la transfusión de plaquetas sometidas a los diversos métodos de inactivación de patógenos disponibles en el mercado.

- **Grupo ABO:** idéntico al grupo ABO de la mujer. Sólo como segunda elección ABO compatible. Se debe evitar la exposición de la madre a plasma conteniendo aglutininas anti A y anti B o antígenos solubles contenidas en el plasma no idéntico.
- **Grupo RhD:** las mujeres RhD negativas deben recibir siempre plaquetas D negativas. Si no estuvieran disponibles podrán recibir plaquetas RhD positivo pero deberán recibir gammaglobulina anti D en las 72 horas siguientes a la transfusión. Respecto a la selección de plaquetas de donantes con otros fenotipos eritrocitarios compatibles, si bien se han descrito algunos casos anecdóticos de aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios, los sistemas de procesamiento actuales condicionan un riesgo extremadamente bajo y no justifica la selección en este sentido.
- **Otros grupos plaquetarios:** si se conociera que la mujer presenta un fenotipo poco habitual como HPA 1b1b, deberán seleccionarse unidades de plaquetas HPA a1 negativo, aun en ausencia de aloinmunización.
- **Receptora con anticuerpos anti HPA:** se deben seleccionar plaquetas negativas para el antígeno HPA implicado.
- **Receptora con aloanticuerpos antieritrocitarios:** se deberían seleccionar plaquetas de donante negativo para el antígeno implicado, si se tratara de un anticuerpo clínicamente significativo y la contaminación eritrocitaria del componente fuera superior a 5 ml, lo que con los modernos sistemas de procesamiento es generalmente innecesario.

4.3. Selección de plasma

- **Producto de elección:** puede utilizarse cualquier tipo de plasma, solidarizado, cuarentenado o tratado con los diferentes métodos de reducción de patógenos (azul de metileno, riboflavina, amotosaleno). Respecto a estos últimos los estudios no han demostrado teratogenicidad en los animales de experimentación y no se han descrito complicaciones asociadas a la administración de plasma tratado en la mujer gestante o en los fetos y recién nacidos de estas mujeres. Respecto al plasma tratado con solvente detergente (SD) tampoco se han comunicado complicaciones. En el caso de que la transfusión de plasma se realice como solución de reposición en el tratamiento de una microangiopatía trombótica con recambio plasmático existen ciertas evidencias de que el plasma tratado con azul de metileno condiciona peores resultados clínicos por lo que sería más recomendable la selección de plasma cuarentenado.
- **Grupo ABO:** idéntico al grupo ABO de la mujer. Sólo como segunda elección ABO compatible. Se debe evitar la exposición de la madre a plasma conteniendo aglutininas anti A y anti B o a antígenos solubles no idénticos. Los antígenos solubles pueden aumentar los títulos de anti A y anti B en la mujer y por tanto el riesgo de EHFRN por esta causa.
- **Grupo RhD:** las mujeres gestantes o en edad gestacional RhD negativas deben recibir siempre plasma D negativo. Si no estuviera disponible podrán recibir plasma Rh D positivo Si bien se consideraba la transfusión de plasma como una causa remota de aloinmunización existen algunos casos descritos en la literatura lo que hace que se considere razonable la administración de profilaxis, si bien en la mayoría de guías no se recoge esta indicación.
- **Otros grupos sanguíneos:** no es precisa la selección de plasma de donante de ningún otro grupo, incluso en pacientes con aloanticuerpos.

4.4. Otros requerimientos de los componentes

Citomegalovirus (CMV)

No existe consenso respecto a la recomendación de productos CMV negativos. Actualmente se considera que los componentes leucoreducidos son de muy bajo riesgo en lo que respecta al riesgo de transmisión de CMV. No obstante varias guías siguen recogiendo esta indicación para la transfusión durante la gestación[23,24].

Estas recomendaciones se basan en el principio de precaución ya que no se recogen en la literatura reciente casos donde la fuente de una infección por CMV de una gestante haya sido la transfusión de un componente sanguíneo. Hoy en día la mayoría de autores o guías admiten que los componentes leucoreducidos constituyen una alternativa segura.

Componentes irradiados

La gestación, por sí misma, no se ha establecido como situación clínica de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Injerto Contra Huésped Postransfusional (EICHPT). Por tanto, en la gestante las indicaciones de transfusión de componentes irradiados serán las mismas que en la población general. Tampoco se han comunicado casos en los que el feto halla resultado afectado como consecuencia de una transfusión realizada a la madre. La barrera anatómica madre/hijo asegura una separación adecuada de los componentes celulares maternos y fetales. Para el intercambio de células entre madre y feto se requiere una fractura de la integridad de la misma. No se ha documentado que los leucocitos de un donante, procedentes de una transfusión realizada a la madre, hayan sido capaces de atravesar la barrera hematoplacentaria y causar algún daño fetal como la EICHPT.

Tampoco se ha descrito en la literatura ningún caso en el que los linfocitos maternos hayan ocasionado en el feto un cuadro similar al de la EICHPT, ya que se considera que en el caso de existir una activación de la inmunidad celular materna lo que se produciría sería una pérdida embrionaria muy precoz.

Circunstancia bien distinta es la transfusión fetal intrauterina, en la que es obligado el empleo de componentes celulares irradiados.

5. ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA DURANTE LA GESTACIÓN

Debido al auge del Patient Blood Management disponemos de buenas y recientes publicaciones[25] que abordan el tratamiento de la anemia durante la gestación con el objetivo de optimizar los niveles de la hemoglobina de la mujer y reducir el riesgo de transfusión alogénica.

5.1. Hierro intravenoso

Existen varios preparados de hierro iv que están aprobados para su uso durante el embarazo y la lactancia. No se autoriza su empleo en el primer trimestre del embarazo por falta de experiencia sobre su seguridad y por datos indirectos de su posible toxicidad en algunos modelos animales.

Por otro lado existe amplia experiencia con respecto a su eficacia y seguridad en el segundo y tercer trimestre, así como en el postparto. No obstante, aunque los preparados intravenosos se asocian a una respuesta reticulocitaria ligeramente más precoz, no existen grandes diferencias en el resultado clínico en el medio plazo. Por tanto, estos preparados se recomiendan[25] (documento NATA Consensus Statement) para anemia severa (hemoglobina inferior a 8), diagnóstico tardío de la anemia (a partir de semana 34) y en los casos de intolerancia o falta de respuesta con las formulaciones por vía oral.

5.2. Eritropoyetina (EPO)

Los resultados del tratamiento con EPO (con o sin tratamiento con hierro asociado) durante el embarazo se han comunicado tanto en mujeres con insuficiencia renal como con anemia de otras etiologías (hemoglobinopatías, carenciales). También se ha empleado en mujeres que rechazan la transfusión, o que presentan aloinmunizaciones complejas con el objetivo de optimizar el nivel de hemoglobina preparto. La mayoría de trabajos publicados corresponden a casos aislados o series de pacientes muy cortas.

No se han comunicado problemas de seguridad salvo el desarrollo de hipertensión. Sin embargo, la eritropoyetina tiene un reconocido efecto angiogénico y podría ocasionar efectos no deseados en la vasculatura placentaria que, al menos hipotéticamente, podrían aumentar el riesgo de eclampsia. Por tanto durante el embarazo la EPO debe utilizarse cuando no existan mejores tratamientos alternativos, con dosis iniciales ajustadas a la baja, para evitar producir un incremento rápido del hematocrito y bajo una estrecha supervisión obstétrica. En el postparto puede emplearse con menor restricción, siempre y cuando se considere indicada.

El documento de la NATA Consensus Statement[25] sugiere su uso en casos seleccionados bajo la supervisión de un hematólogo.

5.3. Donación autóloga predepósito durante el embarazo

La donación autóloga durante el embarazo tiene actualmente muy pocas indicaciones, existiendo escasa evidencia sobre su seguridad y resultados. La mayoría de las publicaciones a este respecto son de los años 80-90 y hoy en día la transfusión alogénica ha alcanzado cotas de seguridad tan altas que no parece justificado recomendar la autodonación salvo en casos muy excepcionales[22].

alto riesgo hemorrágico y se asocian generalmente a politransfusión o transfusión masiva. Parece por tanto, poco útil, o incluso contraproducente, someter a la mujer a un proceso de autodonación.

La autotransfusión pudiera tener su indicación cuando se anticipan unos requerimientos transfusionales bajos y la transfusión alogénica puede ser problemática por:

- Fenotipo raro (prevención de aloinmunización).
- Aloinmunización clínicamente significativa frente a antígeno de alta incidencia.
- Polialoinmunizaciones complejas.
- Elección de la paciente. Rechazo a la transfusión alogénica y aceptación de esta alternativa.

5.4. Hemodilución normovolémica, recuperación intra o postoperatoria durante el parto

Existen casos anecdóticos del empleo de la hemodilución normovolémica peri-parto de los que no puede inferirse ningún resultado ni recomendación. Respecto a la transfusión de sangre recuperada intra o peri-parto se ha utilizado fundamentalmente en parto por cesárea pero también en el parto vaginal [26].

La sangre recuperada de un campo obstétrico debe de ser filtrada y recomendablemente lavada. Esto ha limitado su uso ya que existe el temor de desencadenar microembolismos o propiciar una situación de coagulopatía por la infusión de restos de líquido amniótico o de sustancias con actividad tromboplastínica derivadas del tejido placentario.

A pesar de ellos, se han publicado algunas revisiones en la s que se han analizado un número importante de procedimientos, sin que al parecer se hayan producido efectos negativos relevantes[27]. Por otro lado, algunos autores han comunicado resultados mediocres en cuanto a su efectividad evitando la transfusión alogénica. Ciertas modalidades de recuperación son aceptadas por mujeres que rechazan la transfusión alogénica y la autotransfusión predepósito.

La Guía del RCOG[22] (Colegio británico de ginecólogos y obstetras) lo considera adecuado si se estima una pérdida intraparto superior a 1500 ml, si bien se indica que debe ser realizada por un equipo con amplia experiencia en la realización del procedimiento.

Debe tenerse en cuenta que la sangre recuperada puede tener cierta contaminación de hematíes fetales lo que podría aumentar el riesgo de aloinmunización materna. Algunas publicaciones con un número limitado de casos no detectan sin embargo un incremento. En las mujeres RhD negativas la dosis requerida de gammaglobulina anti D no ha sido establecida, siendo en estos casos recomendable ajustarla mediante la valoración cuantitativa de la hemorragia fetomaterna. Hay que reseñar igualmente que cuando la sangre fetal es ABO incompatible con la sangre materna existe también un hipotético riesgo de hemólisis. Dado que el número de publicaciones, desde el punto de vista de la hemovigilancia de estos procedimientos, es muy escaso, no sabemos cuál puede ser el riesgo real de las complicaciones antes descritas.

6. ASPECTOS GENERALES SOBRE EL MANEJO CLÍNICO DE LA ANEMIA Y LA TRANSFUSIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Las situaciones clínicas que, durante la gestación y principalmente el parto, requieren transfusión son muy diferentes y cada una precisará de un abordaje específico y en muchos casos multidisciplinar[22].

Existen recomendaciones generales que no debemos olvidar y están basadas en la evaluación de riesgos en cada gestación, la prevención y la anticipación.

6.1. Anemia y riesgo hemorrágico durante el embarazo/parto: puntos importantes a considerar

· El nivel de hemoglobina que la mujer presenta en el momento anterior al parto es el principal factor predictivo en lo que respecta a requ erimientos transfusionales durante el parto o el puerperio.

• Aunque la anemia del embarazo se considera fisiológica, cualquier deficiencia o causa tratable debe ser abordada durante el mismo con el fin de optimizar la hemoglobina pre-parto. En ocasiones no se presta suficiente atención a los niveles de hemoglobina de la gestante y ésta llega al momento del parto con déficits de factores hematínicos no tratados y con un nivel de hemoglobina inferior al que presentaría de haber recibido el tratamiento adecuado.

• En las mujeres con patología crónica y anemia significativa se debe realizar un enfoque multidisciplinar por los especialistas expertos en cada patología. La indicación de tratamiento y transfusión deben individualizarse en cada paciente y en cada acto transfusional.

• Se debe valorar la necesidad y la posible utilidad de los tratamientos alternativos a la transfusión.

• Cada vez son más frecuentes los casos de pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con heparina y/o antiagregantes (ácido acetil salicílico) durante el embarazo. Estos fármacos se administran como profilaxis o tratamiento en situaciones de trombofilia, como tratamiento para mejorar el desarrollo del embarazo en los casos con antecedentes obstétricos ne gativos y en complicaciones del embarazo (eclampsia). Cuando la paciente recibe tratamiento anticoagulante con heparina a dosis intermedias o terapéuticas, el parto debería ser programado y el tratamiento interrumpido durante el tiempo suficiente para garantizar la hemostasia. Si se desencadena el parto bajo tratamiento con heparina se valorará, según la dosis recibida y el intervalo desde la última administra ción, la necesidad de usar antídoto (protamina), si bien existe muy poca experiencia a este respecto.

• Si la gestante sufre de alguna coagulopatía o trombopatía su condición debería ser identificada al inicio del embarazo. La paciente debe ser referida a un especialista experto en el manejo de esa patología que indicará el tratamiento necesario durante el embarazo y parto. Se dispondrá de stock del factor específico si se considere indicado.

• Siempre que se avance la necesidad de una transfusión en una mujer con alguna condición inmunológica específica se dispondrá de los componentes más adecuados tal y como se explicó en apartado de selección de componentes.

• La transfusión de componentes se realizará de manera juiciosa con el objetivo de mejorar los síntomas anémicos maternos y/o prevenir problemas en el desarrollo fetal.

• En el caso de la transfusión de hematíes durante el embarazo se sugiere transfundir un único concentrado de hematíes y valorar la respuesta clínica antes de ordenar una nueva administración. Debe evitarse la transfusión programada a intervalos regulares sin la adecuada evaluación clínica previa a cada acto transfusional.

• Si la madre sufre de algún tipo de hemoglobinopatía como la drepanocitosis la administración de transfusiones profilácticas a intervalos regulares es objeto de controversia. Algunos estudios han mostrado resultados favorables tanto en el estado materno como fetal, sin embargo otros no han mostrado beneficio alguno. No hay por tanto evidencia sobre cuál es el manejo más adecuado de estas situaciones.

6.2. Consideraciones sobre la gestante que rechaza la transfusión

Existen varias guías y publicaciones[28,29] que realizan recomendaciones a este respecto siendo las más relevantes:

- Esta situación debería identificarse desde el mismo inicio del embarazo y recogerse en la historia clínica de la paciente.
- Se deben discutir en profundidad los riesgos con la paciente y dejar bien documento el proceso de "no consentimiento".
- El nivel de hemoglobina y ferritina, así como el riesgo hemorrágico, deben evaluarse regularmente.
- La paciente debe ser valorada por un equipo con experiencia en el manejo de estos casos. Es útil disponer de procedimientos o protocolos para su manejo.
- En caso de anemia la hemoglobina preparto debe ser optimizada usando tratamientos alternativos.
- En las pacientes de alto riesgo hemorrágico se obtendrá consentimiento para el uso de todos los posibles tratamientos alternativos, registrando cuales acepta o no.
- Se deben emplear estos tratamientos de manera precoz y no debe esperarse a que el estado de la paciente se agrave.
- En los casos de muy alto riesgo se debe obtener con antelación el consentimiento para una eventual histerectomía en caso de hemorragia incontrolada.

7. MEDIDAS GENERALES Y SOLICITUD DE COMPONENTES SANGUÍNEOS PARA EL TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL DURANTE EL PARTO O PUERPERIO

Los protocolos para la solicitud de componentes en el momento del parto dependen de la situación de cada paciente y la política transfusional de cada centro. Se sugieren las siguientes recomendaciones teniendo en cuenta los diferentes niveles de riesgo:

7.1. Gestación normal o de bajo riesgo

- **Embarazo normal, expectativa de parto no complicado.**

No se recomienda la solicitud o reserva de componentes salvo que los controles inmunohematológicos del embarazo hayan mostrado alguna aloinmunización significativa. Si no se dispusiera del resultado del grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares previo se realizará una determinación con carácter preferente en el momento del ingreso.

- **Embarazo de bajo riesgo hemorrágico con cesárea programada.**

Cuando se programa una cesárea, pero la gestante presenta buen estado y no se prevén complicaciones, se dispondrá de una determinación de grupo y anticuerpos irregulares previa y reciente. Si no se hubiera determinado el fenotipo completo Rh y Kell se realizará en el momento del ingreso. No es preciso cruzar y reservar unidades pero se procurará que haya unidades isofenotipo disponibles. Si la paciente presentara alguna aloinmunización significativa previa se comprobará que hay stock de unidades con fenotipo compatible y aunque no es obligatorio realizar pruebas cruzadas previas, disponer de 2 unidades con pruebas de compatibilidad previamente realizadas puede ser una medida prudente.

7.2. Situaciones de riesgo: embarazo de riesgo, expectativa de parto con riesgo hemorrágico

- Este perfil de pacientes requieren que sean atendidas en centros que cuenten con equipos con experiencia en el manejo de la hemorragia masiva obstétrica y un servicio de transfusión y farmacia con stock adecuado de componentes sanguíneos y tratamientos farmacológicos adyuvantes.
- Siempre que sea posible se programará el ingreso para el parto.
- El servicio de transfusión deberá ser informado con suficiente antelación para disponer de un stock suficiente de componentes, incluyendo concentrados de plaquetas y plasma fresco.
- En los casos de muy alto riesgo se asegurará la presencia, en el momento del parto, de un equipo multidisciplinar que intervendrá en caso necesario. Dependiendo del tipo de patología se requerirá la contribución de los servicios de Anestesiología, Transfusión, Cuidados intensivos etc. En algunos casos se precisará de la presencia de especialistas en cirugía vascular o urología.
- El personal del servicio de obstetricia estará familiarizado con el manejo obstétrico de la hemorragia y la realización de procedimientos intervencionistas y quirúrgicos de urgencia. De este modo se podrán emplear todas las técnicas obstétricas de control de la hemorragia y plantear intervenciones como la ligadura o embolización de vasos o la práctica de una histerectomía de urgencia.
- Tan pronto se identifique una situación de riesgo se deberían obtener resultados analíticos basales: hemograma y estudio de coagulación y realizar controles a lo largo del proceso para valorar la situación y realizar los tratamientos sustitutivos necesarios. Aquellos que tengan experiencia y disponibilidad pueden asociar pruebas globales de hemostasia basadas en test viscoelásticos.
- En caso de cesárea se recomienda la anestesia espinal por su menor riesgo de sangrado, pero cuando existe riesgo de hemorragia grave o masiva es preferible el uso de anestesia general para evitar complicaciones hemorrágicas locales asociadas al procedimiento.
- Cuando el sangrado es incontrolable es importante que no se espere a una eventual mejoría de los parámetros clínicos o analíticos tras el inicio del soporte transfusional, debiendo emplearse desde un principio una terapia transfusional de reemplazo agresiva y valorar tratamiento farmacológico coadyuvante precoz.

8. TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS EN LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

Las recomendaciones se basan habitualmente en las opiniones de paneles de expertos o consenso de equipos multidisciplinares amparados por sociedades científicas. Existe poca evidencia, dada la dificultad para el desarrollo de ensayos clínicos en este contexto clínico, sobre el uso óptimo de los componentes en la hemorragia obstétrica. El grado de evidencia y recomendación que se recoge en las diferentes guías es generalmente bajo y se observan diferencias o inconsistencias entre las recomendaciones recogidas[30,31,32,33,34,35,36,37].

El tratamiento transfusional en la gestación y el parto deber abordarse desde la perspectiva del PBM (Patient Blood Management) siendo esta razón por la que se han mencionado previamente tantas consideraciones generales, a parte de las propiamente transfusionales.

Revisaremos a continuación las recomendaciones ajustadas a cada situación de riesgo de menor a mayor gravedad:

8.1. Recomendaciones para la transfusión cuando la paciente está clínicamente estable y no hay criterios que anticipen hemorragia grave o masiva

Se tratará la hemorragia según este orden de prioridades:

A. Soluciones cristaloides y coloides

- Se iniciará el tratamiento con estos productos para restablecer la volemia.
- No se transfundirán componentes sanguíneos hasta realizar una evaluación clínica completa y disponer de resultados de laboratorio intra o postparto.
- Se realizará una monitorización estrecha de la paciente reevaluando la situación y gravedad periódicamente, escalando las medidas según el cambio de la situación.

B. Concentrado de hematíes

El producto recomendado para tratar la anemia es el concentrado de hematíes. La mayoría de autores y guías sugieren una **política transfusional conservadora o restrictiva:**

- Si el nivel de hemoglobina es **inferior a 6 g/dL** generalmente se considera indicado transfundir.
- Si el nivel de hemoglobina es **superior a 7-8 g/dL** se debe indicar la transfusión sólo si la paciente está sintomática y no se espera una pronta mejoría de la situación, o la paciente tiene comorbilidades de riesgo.
- Si la hemoglobina es **superior a 8**, la transfusión raramente está indicada, salvo comorbilidades de riesgo.
- Todas las pacientes clínicamente estables, sin sangrado activo anómalo, deben recibir transfusión de **una única unidad**, reevaluando posteriormente la situación y ordenando las subsiguientes transfusiones en caso necesario. La transfusión de cada unidad debe considerarse como una decisión clínica individual basándose sobre todo en los síntomas clínicos, siendo los resultados de laboratorio un apoyo para la toma de decisiones pero no el elemento único ni principal.

C. Concentrado de Plaquetas

- En una situación clínica estable la transfusión de plaquetas raramente necesaria.
- Aunque en situaciones de riesgo bajo esta situación no es frecuente se considerará en cada caso, dependiendo de la etiología, la transfusión de plaquetas si la cifra es inferior a 50.000 en parto o puerperio inmediato y existe riesgo de empeoramiento clínico.
- Si se produce un brusco descenso de la cifra de plaquetas durante el parto o puerperio inmediato se debe realizar una evaluación etiológica urgente y considerar la posibilidad de alguna complicación no diagnosticada considerando un cambio inmediato en la situación y manejo de la paciente.
- La dosis de plaquetas estándar consistirá en una unidad (mezcla o unidad de aféresis).

D. Plasma fresco congelado

En una situación clínica estable la transfusión de plasma no suele ser necesaria ya que las alteraciones hemostática se asocian a situaciones alto riesgo.

8.2. Recomendaciones cuando la paciente está clínicamente inestable con riesgo o criterios de hemorragia grave/masiva

La mayoría de los autores definen la situación de hemorragia obstétrica grave como la pérdida de más de 2000 ml, pero la severidad de la hemorragia no sólo depende de la volemia perdida sino de la velocidad a la que esta se produce y la respuesta fisiológica de la paciente.

La respuesta que experimenta la paciente al ser tratada o "respuesta al tratamiento" se considera un importante indicador y un factor de mal pronóstico cuando no se obtiene una franca y pronta mejoría.

En estas circunstancias se aconseja abandonar las actitudes conservadoras y aplicar medidas proactivas.

8.2.1. Componentes sanguíneos

A. Concentrado de hematíes

- La transfusión de concentrado de hematíes se realizará **basándose en la situación clínica y no en el nivel de hemoglobina.** Este puede ser poco representativo de la severidad de la hemorragia. Cuando el nivel de hemoglobina es muy bajo, o muy especialmente cuando éste sufre un rápido descenso nos encontramos ante un indicador de gravedad.
- Mientras persista la inestabilidad de la situación clínica se debe transfundir intensivamente para intentar mantener unos niveles de hemoglobina **por encima de 8 g/dL.**

B. Concentrado de Plaquetas

- Considerar la transfusión de plaquetas para **mantener las cifras de plaquetas por encima de 50-80.000** mientras persista el sangrado activo o la inestabilidad clínica.
- No debe demorarse la transfusión de plaquetas en espera del resultado de laboratorio la decisión para ordenar la transfusión de plaquetas deberá guiarse por la severidad de la hemorragia y situación de la paciente. Los test globales de hemostasia (viscoelásticos) a pie e cama pueden ser de utilidad en la toma de decisiones.
- Los concentrados de plaquetas pueden ser transfundidos junto con hematíes y plasma en forma de **"paquetes transfusionales"**. Se emplean diferentes ratios en la composición de estos paquetes de hematíes/plasma/plaquetas: 2:1:1; 1:1:1, no existe una evidencia sólida sobre la composición ideal.

C. Plasma fresco congelado (PFC)

- Se recomienda la transfusión de plasma si los **ratios TP y APTT son superiores a 1.5**, pero al igual que con las plaquetas se puede emplear la transfusión de plasma de manera anticipada aun sin disponer del resultado de laboratorio, guiándose por la situación clínica de la paciente.
- Como se comentó anteriormente el plasma se puede emplear en forma de paquetes transfusionales junto con hematíes utilizándose ratios 1:1 o 1:2 (plasma/hematíes). No existe suficiente evidencia respecto a la superioridad del ratio 1:1 pero la mayoría de los autores lo sugieren en las hemorragias incontroladas. Si se empleara plasma tratado con azul de metileno, se sugiere

emplear los ratios más altos teniendo en consideración el menor volumen de estas unidades y la menor concentración de algunos factores de la coagulación.

- Inicialmente los test clásicos de coagulación se consideran poco indicativos de la gravedad de la coagulopatía y no valoran la función plaquetaria ni la fibrinolisis. Por esto cada vez se utilizan y recomiendan más los test viscoelásticos (TEG/ROTEM) como test guía para el empleo del plasma, plaquetas, fibrinógeno y antifibrinolíticos. Los resultados basales o normales de estos test al final de la gestación no son los de la población normal ya que el estado fisiológico en el momento del parto es de hipercoagulabilidad lo que debe tenerse muy en cuenta a la hora de valorar la importancia de los cambios observados.

D. Crioprecipitado

- Unos niveles adecuados de fibrinógeno son críticos para el control de la hemorragia obstétrica. Puesto que los niveles normales en el embarazo son mucho más altos que en la población general, niveles "en rango" pueden ser patológicos.
- Varios estudios han observado que **niveles inferiores a 200 mg/dL se asocian con un peor pronóstico.** Por esta razón las revisiones más recientes sugieren emplear una reposición activa de componentes sanguíneos o concentrados de fibrinógeno para mantener estos niveles. La transfusión de PFC, sin la asociación de crioprecipitado o concentrados en forma farmacéutica, puede no ser suficiente para mantener los niveles adecuados. Los test viscoelásticos pueden ser utilizados como guía para la reposición.
- Se recomienda una dosis mínima inicial de 5-10 unidades (en dosis individuales o 2 unidades de mezcla), dependiendo del tipo de plasma empleado.

8.2.2. Derivados plasmáticos y otras medidas farmacológicas en el tratamiento de la hemorragia obstétrica

Derivados plasmáticos de origen humano o recombinante

A. Concentrado de fibrinógeno

- El uso de concentrado de fibrinógeno es para algunos autores el producto de elección debido al bajo volumen de infusión, la concentración conocida del producto y la disponibilidad del mismo. No existe evidencia de la superioridad clínica del plasmaderivado sobre el componente sanguíneo cuando las dosis empleadas se corresponden con cantidades e fibrinógeno equiparables.
- Se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis mínima de 2 gramos. En algunas guías se abogaría incluso por dosis más altas con el fin de alcanzar rápidamente el objetivo terapéutico de niveles plasmáticos superiores a 200 mg/dl.

B. Concentrado de factores del complejo protrombínico CCP

- Algunos autores preconizan el uso de concentrados de factores si no se produce un buen control de la coagulopatía con el empleo de plasma. Aunque estos concentrados sólo contienen cuatro factores de la coagulación, presentan concentraciones conocidas de Factor II y VII cuyos niveles son especialmente críticos para el control de la hemorragia.

- No existen suficientes evidencias clínicas sobre su papel en el control de la hemorragia crítica obstétrica, si bien su uso es cada vez más frecuente.
- Si se considera el empleo de este producto se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis mínima de 15-20 unidades por Kg de peso.

C. Factor VII recombinante

- Los concentrados de factor VII recombinante se han empleado en el tratamiento de la hemorragia incontrolable. No hay una fuerte evidencia sobre sus buenos resultados cuando se emplean en la hemorragia obstétrica, pero se utilizan y recomiendan cuando se ha realizado una terapia transfusional intensiva previa sin control pleno de la hemorragia.
- La dosis recomendada es de **90 microgramos/Kg** y se puede repetir la misma dosis 2 horas después.
- Debe tenerse en cuenta que la administración de factor VII recombinante requiere proseguir con el empleo intensivo del resto de tratamientos sustitutivos. No debe olvidarse tampoco el riesgo nada despreciable de complicaciones tromboembólicas tras el uso de este preparado.

Fármacos

A. Ácido Tranexámico (TXA)

Basándose en los resultados del estudio WOMAN la mayoría de los expertos y guías recomiendan:

- El uso “precoz” de ácido tranexámico.
- Se recomienda la administración de 1 gramo por vía iv pudiendo repetir la misma dosis 30 minutos después.
- Dado que la no es posible la evaluación de la fibrinólisis con los test básicos de coagulación los test viscoelásticos se consideran la prueba de elección para el manejo no empírico del TXA.

B. Desmopresina (DDVAP)

- No existe evidencia alguna de su utilidad en el manejo de la hemorragia obstétrica. Algunos autores lo han utilizado para reducir las pérdidas en partos de mujeres que rechazan la transfusión, pero su posible eficacia en términos clínicos se desconoce.
- Este producto si se recomienda si la paciente padece alguna anomalía hemostática con indicación específica: portadora de hemofilia A, algunos subtipos de Enfermedad de Von Willebrand.

C. Vitamina K

- Se debe considerar su aporte cuando la paciente tiene previamente un déficit de vitamina K por hepatopatía, colestasis, etc.
- No es de esperar que este tratamiento tenga impacto en el manejo inicial de la hemorragia ya que su posible efecto se alcanzará horas después de su administración.

D. Antídotos o fármacos reversores del efecto del tratamiento anticoagulante

- La heparina sódica, cálcica, bajo peso molecular, el fondaparinux y hasta los anticoagulantes antivitaminas K, pueden utilizarse en el embarazo en determinadas patologías.
- Generalmente se suspenden de manera planificada antes del parto pero a veces se presentan situaciones graves de hemorragia bajo los efectos de los mismos. Se deberá considerar el uso de antídotos o agentes reversores, teniendo en cuenta el tipo de anticoagulante usado, su vida media, la dosis y el intervalo desde la última toma. Existe poca experiencia sobre su empleo durante el embarazo (por ejemplo el uso de protamina).

9. PROTOCOLO TRANSFUSIONAL DE LA HEMORRAGIA MASIVA OBSTÉTRICA

Ya hemos visto la complejidad que entraña el correcto manejo de la hemorragia grave obstétrica y cómo debe abordarse de manera multidisciplinar. Ha quedado demostrado que la implantación de protocolos realizados localmente o adaptados de otros puede tener un impacto positivo en la morbimortalidad de las pacientes.

Tal es así que la organización mundial de la salud y la guía del consejo de Europa recomiendan disponer de estos protocolos en las instituciones que cuenten con un departamento de obstetricia.

A la hora de implantarlos se debe tener muy en cuenta los aspectos organizativos de cada institución. Se ha sugerido que un grupo específico, por ejemplo el Comité de Transfusión, sea responsable de su desarrollo e implantación.

Esta sería la metodología sugerida para su realización:

- Realizar una revisión sistemática de la literatura o adoptar recomendaciones de guías ya establecidas aplicables al medio.
- Tener en cuenta la opinión y experiencia de todos los profesionales implicados.
- Llegar a compromisos o acuerdos que pueden llevarse a cabo según la situación local y los recursos disponibles.
- Establecer un sistema de alerta y comunicación con el Servicio de Transfusión para el envío urgente de componentes.
- Establecer un sistema de comunicación efectivo y rápido para todos los profesionales implicados.
- Establecer un circuito preferencial para la realización e informe de los test de laboratorio de los pacientes.
- Consensuar la composición de los paquetes hemostáticos, pudiendo disponer de varias alternativas conteniendo una cantidad predeterminada de los diferentes componentes.
- Describir los procedimientos de reversión de los agentes anticoagulantes que la mujer pudiera estar recibiendo antes del parto.
- Escribir de manera sencilla, fácil de leer pero detalla, el protocolo usando algoritmos o flujogramas.

- Informar y distribuir el protocolo, teniendo en cuenta a todos los profesionales implicados, sanitarios y no sanitarios.
- Revisar, corregir, mejorar y actualizar periódicamente el protocolo.

10. HEMOVIGILANCIA EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL Y EN EL EMBARAZO

Lamentablemente existe muy escasa información sobre la hemovigilancia centrada en este grupo específico de receptoras. El tipo y la frecuencia de los efectos adversos asociados a la administración de componentes sanguíneos pueden ser similares a los que se observan en el colectivo general de receptores, si bien las consecuencias de algunos de ellos son bien distintas.

Los datos recogidos por los sistemas de Hemovigilancia no aportan información sobre la incidencia de complicaciones transfusionales en la gestante y los formularios de registro no suelen estar diseñados para recoger estos datos.

En algunos registros, como el del Reino Unido (SHOT)[38] se comunican como complicaciones específicas el incumplimiento del protocolo de profilaxis con gammaglobulina anti D: omisión, administración a paciente RhD positivo; administración a paciente con aloimunizacion anti D previa; administración en caso de Recién Nacido RhD negativo, administración a otro paciente. En nuestro propio sistema de hemovigilancia ya han empezado a recogerse también estos datos comunicados por algunos hospitales.

Respecto al riesgo de sufrir TRALI (lesión aguda pulmonar) parece lógico asumir que las mujeres multíparas pueden tener un riesgo superior de sufrir esta complicación por la aloinmunización anti HLA y/o HNA, pero este hecho pudiera ser independiente de que la transfusión se administre durante el embarazo, el periodo de vida fértil u otro momento vital

Aunque probablemente no existan diferencias estadísticas en la incidencia de la mayoría de complicaciones, la relevancia de alguna de ellas es mucho mayor en la mujer en edad fértil y en la gestante y nos referimos a la aloinmunización eritrocitaria y plaquetar y a la transmisión de algunos agentes infecciosos.

Los sistemas de Hemovigilancia disponen de unas escalas de gravedad que no tienen en consideración la posible repercusión futura sobre el feto y/o el recién nacido, no obstante debería considerarse como efecto adverso grave relacionado con la transfusión el desarrollo de enfermedad hemolítica del recién nacido y la trombopenia neonatal, cuando se sospeche o se haya establecido que el evento inmunizante es la transfusión y no el embarazo.

Lo mismo podría decirse para la mayoría de las enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión ya que en este particular caso se encuentran involucrados dos receptores, madre y nonato y los efectos negativos puede sufrirlos exclusivamente el nonato (por ejemplo CMV fetal).

Respecto a los posibles efectos secundarios de la transfusión de sangre recuperada muchos sistemas no recogen estos datos por lo que su seguridad comparada con la transfusión alogénica no puede ser bien evaluada. EL SHOT sí recoge algunos de estos casos obstétricos, lo que sugiere que la incidencia de efectos adversos pudiera ser superior a la que sucede con esta modalidad de transfusión en otros escenarios clínicos.

Recientemente un estudio registral sueco[39] muestra una mayor incidencia de efectos adversos transfusionales en el puerperio respecto a otras situaciones, si bien dicho publicación no está diseñada para analizar los casos ni las causas en profundidad si apunta a complicaciones obstétricas como la eclampsia en su desarrollo.

Para disponer de mayor información se precisaría modificar el sistema de recogida de datos de modo que permita el análisis de esta subpoblación, si bien dada la baja frecuencia de la situación, requeriría de una amplia colección de datos para obtener evidencias.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ayse Neslin Akkoca, Zeynep Tugba Ozdemir, Raziye Kurt, Bilge Bulbul Sen, Erhan Yengil, Celalettin Karatepe, Oya Soylu Karapınar, Cahit Ozer, The Physiological Changes in Pregnancy and their Distribution According to Trimester, Journal of Gynecology and Obstetrics. Vol. 2, No. 6, 2014, pp. 86-90. doi: 10.11648/j.jgo.20140206.12. http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=255&doi=10.11648/j.jgo.20140206.12.

2. Monika Sanghavi, MD; John D. Rutherford, MB ChB, FRACP. Cardiovascular physiology in pregnancy. https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.

3. Michael R Foley, MD. Maternal adaptations to pregnancy: Cardiovascular and hemodynamic changes. https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-cardiovascular-and-hemodynamic-changes.

4. Bellart J, Cabero LI, Gilabert R, Saceda R, Fontcuberta J, Monasterio J, Miralles RM. Cambios hemostáticos en la gestación normal. Prog Obstet Ginecol 1998;41:329-338. https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-obstetricia-cambios-hemostaticos-gestacion-normal-13009535.

5. Shehata N, Chassé M, Colas JA, Murphy M, Forster AJ, Malinowski AK, Ducharme R, Fergusson DA, Tinmouth A, Wilson K. Risks and trends of red blood cell transfusion in obstetric patients: a retrospective study of 45,213 deliveries using administrative data. Transfusion. 2017 Sep;57(9):2197-2205. doi: 10.1111/trf.14184. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643386.

6. National Maternity Data Development Project. Australia Government. https://www.aihw.gov.au/getmedia/b59e8c8c-2b78-4f13-8b70-b46814a7e9ee/brief_8_per-82.pdf.aspx.

7.Patterson JA, Roberts CL, Bowen JR, Irving DO, Isbister JP, Morris JM, Ford JB.Blood transfusion during pregnancy, birth, and the postnatal period. Obstet Gynecol. 2014 Jan;123(1):126-33. doi: 10.1097/AOG.0000000000000054. PMID: 24463672.

8. Jegasothy E, Patterson J, Randall D, et al. Assessing the effect of risk factors on rates of obstetric transfusion over time using two methodological approaches. BMC Med Res Methodol. 2018;18 (1):139. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s12874-018-0595-6.

9. Amelia Banks, BSc MBBS MRCP FRCA, Andrew Norris, MB ChB FRCA,. Massive haemorrhage in pregnancy. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 5, Issue 6, December 2005, Pages 195–198, https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki052.

10. Thurn L, Wikman A, Westgren M, Lindqvist PG. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. BJOG. 2019 Dec;126(13):1577-1586. doi: 10.1111/1471-0528.15927. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31483935. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.15927.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Bleeding During Pregnancy. https://www.acog.org/womens-health/faqs/bleeding-during-pregnancy.

12. Collier AY, Molina RL. Maternal Mortality in the United States: Updates on Trends, Causes, and Solutions. Neoreviews. 2019 Oct;20(10):e561-e574. doi: 10.1542/neo.20-10-e561. PMID: 31575778; PMCID: PMC7377107.

13. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, Allard S; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. Transfus Med. 2016 Aug;26(4):246-63. doi: 10.1111/tme.12299. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27074872.

14. Protocolo de diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. SETS-SEGO. http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/guiaspublicaciones/guias-y-publicaciones-acceso-abierto/332-protocolo-isoinmunizacion/file.

15. Pregnant Women with Red Cell Antibodies: Scottish National Clinical Guidance. https://nhsnss.org/media/1713/pregnant-women-with-red-cell-antibodies-scottish-national-clinical-guidance.pdf.

16. Blood group management & clinically significant antibodies: Rh D negative & Rh D positive women. Government of Western Australia. https://www.kemh.health.wa.gov.au/-/media/Files/Hospitals/WNHS/For-health-professionals/Clinical-guidelines/OG/WNHS,-d-,OG,-d,BloodGroupManagement-Antibodies.pdf.

17. The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. Green-top Guideline No. 65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/rbc_gtg65.pdf.

18. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tme.12091.

19. Guidelines on the prophylacticuse of Rh D immunoglobulin(anti-D) in obstetrics. National Blood authority Australia. https://www.blood.gov.au/system/files/glines-anti-d.pdf.

20. Prevention of Rh Alloimmunization. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)31111-8/fulltext.

21. Patient Blood Management Guidelines. Obstetrics and Maternity. https://www.blood.gov.au/pubs/pbm/module5/#bookmark_3.

22. Blood transfusion in Obstetrics. Royal College Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-47.pdf.

23. SaBTO report of the Cytomegalovirus Steering Group. https://www.gov.uk/government/publications/sabto-report-of-the-cytomegalovirus-steering-group.

24. The National Advisory Committee on Blood and Blood Products. NAC statement regarding appropriateness of use of Cytomegalovirus (CMV) sero negative versus CMV safe product (February 14, 2017)- https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/CMV.html.

25. Muñoz, M., Peña-Rosas, J.P., Robinson, S., Milman, N., Holzgreve, W., Breymann, C., Goffinet, F., Nizard, J., Christory, F., Samama, C.-M. and Hardy, J.-F. (2018), Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. Transfusion Med, 28: 22-39. https://doi.org/10.1111/tme.12443.

26. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in ObstetricsAnesth Analg. 2015 Aug;121(2):465-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000000786. PMID: 26197375.

27. Sullivan IJ, Ralph CJ. Obstetric intra-operative cell salvage: a review of an established cell salvage service with 1170 re-infused cases. Anaesthesia. 2019. Aug;74(8):976-983. doi: 10.1111/anae.14630. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30912123.

28. Kidson-Gerber G, Kerridge I, Farmer S, Stewart CL, Savoia H, Challis D. Caring for pregnant women for whom transfusion is not an option. A national review to assist in patient care. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2016 Apr;56(2):127-36. doi: 10.1111/ajo.12420. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26572504.

29. Zeybek B, Childress AM, Kilic GS, Phelps JY, Pacheco LD, Carter MA, Borahay MA. Management of the Jehovah's Witness in Obstetrics and Gynecology: A Comprehensive Medical, Ethical, and Legal Approach. Obstet Gynecol Surv. 2016 Aug;71(8):488-500. doi: 10.1097/OGX.0000000000000343. PMID: 27526872; PMCID: PMC4991563.

30. Surbek, D., Vial, Y., Girard, T. et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. Arch Gynecol Obstet 301, 627–641 (2020). https://doi.org/10.1007/s00404-019-05374-8.

31. Intrapartum care for women with existing medical conditions or obstetric complications and their babies Evidence review for intrapartum haemorrhage. NICE guideline NG121. https://www.nice.org.uk/guidance/ng121/evidence/evidence-review-n-intrapartum-haemorrhage-pdf-241806242777.

32. Effective transfusion in obstetric practice. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/9-effective-transfusion-in-obstetric-practice.pdf.

33. Edwin Chandraharan, Archana Krishna. Diagnosis and management of postpartum haemorrhage.BMJ 2017;358:j3875. https://www.bmj.com/content/bmj/suppl/2017/09/27/bmj.j3875.DC1/chae036081.wi.pdf.

34. Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, van der Bom JG. Management of postpartum hemorrhage: how to improve maternal outcomes?. J Thromb Haemost 2018;16: 1523–34. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14200.

35. Butwick, A., Lyell, D. and Goodnough, L. (2020), How do I manage severe postpartum hemorrhage?. Transfusion, 60: 897-907. https://doi.org/10.1111/trf.15794.

36. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT, Butwick AJ. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. Anesth Analg. 2017 Jan;124(1):216-232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473. PMID: 27557476; PMCID: PMC5161642.

37. Guasch E, Gilsanz F. Hemorragia masiva obstétrica: enfoque terapéutico actual. Med Intensiva.2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.02.010.

38. SHOT. Serious hazards of transfusion. https://www.shotuk.org/.

39. Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. Lars Thurn, Agneta Wikman, Magnus Westgren, and Pelle G. Lindqvist. Blood Adv (2019) 3 (15): 2298–2306. https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/15/2298/260581/Incidence-and-risk-factors-of-transfusion.

TRANSFUSIÓN EN EL ANCIANO Y CARDIOPATÍA

Dr. José Maria García Gala
Jefe Servicio Hematologia Hemoterapia.
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

ÍNDICE

1. Objetivos docentes.
2. Transfusión y edad.
3. Prevalencia de la anemia en pacientes de edad avanzada.
4. Tratamiento de la anemia en pacientes de edad avanzada.
5. Transfusión en pacientes de edad avanzada.
6. Transfusion en el paciente cardiopata.
7. Sobrecarga de volumen y transfusión.
8. Puntos importantes.
9. Bibliografía.

1. OBJETIVOS DOCENTES

Los objetivos de este tema son:

- Conocer el riesgo de transfusión relacionado con la edad.
- Aspectos a tener en cuenta a la hora de transfundir a pacientes de edad avanzada.
- Conocer los criterios de transfusión en pacientes con cardiopatía.
- Conocer los factores de riesgo de desarrollo de una sobrecarga de volumen pos- transfusional.

2. TRANSFUSIÓN Y EDAD

Como en otras prácticas médicas, los componentes sanguíneos son utilizados de forma diferente según el país. Es muy significativo la relación existente entre la demografía de los pacientes transfundidos y el desarrollo de un país. En el caso de países con un PIB bajo, más del 60% de las transfusiones se realiza en pacientes pediátricos y concretamente < 5 años. Por el contrario, en países con un alto PIB, casi 3 de cada 4 transfusiones se realiza en pacientes mayores de 65 años.[1]

Es evidente que esta diferencia se relaciona con la demografía, el sistema sanitario existente y la accesibilidad de la población al mismo de cada país. En países como el nuestro, con un envejecimiento de la población, pero con una buena calidad de vida, el mayor porcentaje de componentes sanguíneos se utiliza en pacientes por encima de los 65 años. Consecuencia de este envejecimiento se produce una disminución de los posibles donantes. Es decir, en países similares al nuestro nos encontramos en una situación dónde es previsible una mayor demanda y, a la vez, un descenso de oferta.[2,3]

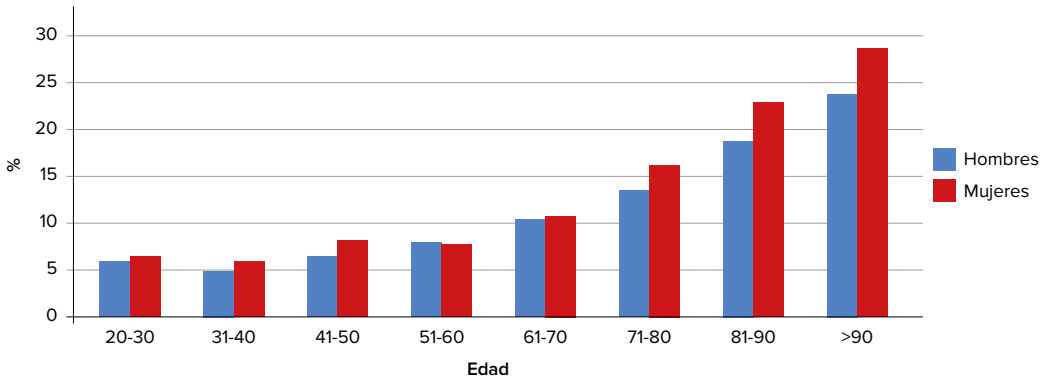
3. PREVALENCIA DE LA ANEMIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Un factor importante del mayor consumo de componentes sanguíneos con edad avanzada es la mayor prevalencia de anemia en este grupo de la población. Tomando como referencia los valores de anemia de la OMS (hombres < 13 g/dl, mujeres < 12 g/dl), se ha demostrado que la prevalencia de la anemia aumenta con la edad.[4] (Figura 1)

El estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994,EEUU) puso de manifiesto que hasta el 10% de los pacientes mayores presentaban anemia. Esta anemia raramente era inferior a una hemoglobina < 10 g/dl. Un 1/3 de estas anemias eran debidas a problemas nutricionales (fundamentalmente déficit de hierro), otro 1/3 a procesos inflamatorios crónicos o insuficiencia renal y otro 1/3 de casus desconocida.

En este estudio se puso de manifiesto la relación entre la anemia y el peor pronóstico. Especialmente en los pacientes > 85 años.[5]

FIGURA 1. Porcentaje de pacientes con anemia según edad



4. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En este grupo de pacientes no debe considerarse la existencia de una anemia como una situación fisiológica. Por ello debe identificarse la causa de la anemia y poner el tratamiento de la misma. Se disponen de diferentes alternativas para el tratamiento de la anemia: hierro (oral y/o intravenoso), vitaminas B12, agentes de estimulantes de eritropoyetina y transfusión.

Un punto importante sobre la anemia en el paciente de edad avanzada, es la prevalencia de la misma en los pacientes que van a ser intervenidos. Dependiendo de las patologías entre el 20-70% de los pacientes que se intervienen presentan anemia. En los últimos años, dentro del desarrollo de los programas de Patient Blood Managment se han desarrollado programas para corregir la anemia preoperatoria. Esta corrección disminuiría el número de transfusiones y mejoraría el pronóstico de los pacientes.[6]

Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico dónde no se encuentran diferencias en el porcentaje de pacientes transfundidos o el número de unidades transfundidas entre los pacientes que habían recibido tratamiento con hierro frente a los que no habían sido tratados.[7]

5. TRANSFUSIÓN EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La publicación en 1999 del estudio TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care trial) marcó un antes y un después en la práctica transfusional. Desde entonces, múltiples trabajos han puesto de manifiesto que una práctica transfusional restrictiva permite reducir el consumo de componentes sanguíneos sin riesgos para el paciente. Eso ha hecho que esta práctica se hay convertido en una recomendación en muchas guías. Sin embargo, es necesario recordar que esta práctica no está suficientemente avalada en determinadas situaciones y, por tanto, debe de ser tomada con cautela en algunas ocasiones.[8]

En 2017, Simon et al publicaron un meta-análisis de los estudios realizados sobre la práctica transfusional restrictiva con el objetivo de analizar los estudios en poblaciones con > 65 años. Los resultados de este meta-análisis ponen de manifiesto unos mejores resultados en mortalidad a los 30 y 90 días en aquellos pacientes > 65 años que tuvieron una política transfusional liberal frente a una transfusión con criterios restrictivos.[9] (Tabla 1)

Aunque este trabajo ha sido cuestionado por haber incluido todos los posibles trabajos, si pone de manifiesto la importancia de no aplicar directamente las recomendaciones generales para pacientes jóvenes y la necesidad de hacer una valoración individual de cada paciente a la hora de transfundir.

TABLA 1. Mortalidad según práctica transfusional

	Restrictiva Eventos / participantes	Liberal Eventos / participantes	Peso (%)	RR (IC 95%)
Mortalidad a los 30 días				
Foss et al (2009)	5/60	0/60	0,5	11,00 (0,62-194,63)
Carson et al (2011)	43/1000	52/995	52,3	0,82 (0,55-1,22)
Carson et al (2013)	7/54	1/55	1	7,13 (0,91-56,02)
De Almeida et al (2015)	23/101	8/97	8,2	2,76 (1,30-5,87)
Gregersen et al (2015-2016)	21/144	12/140	12,2	1,70 (0,87-3,32)
Nakamura et al (2015)	10/125	7/135	6,8	1,54 (0,61-3,93)
Murphy et al (2015)	26/1000	19/1003	19	1,37 (0,76-2,46)
Global	**135/2484**	**99/2485**	**100**	**1,36 (1,05-1,74)**
Heterogeneidad: X^2= 14,62, df= 6 (p= 0,02); I^2= 59%				
Test global: Z=2,38 (p=0,017)				
Mortalidad a los 90 días				
Gregersen et al (2015-2016)	40/144	30/140	54	1,30 (0,86-1,96)
Murphy et al (2015)	42/1000	26/1003	46	1,62 (1,00-2,62)
Global	**82/1144**	**56/1143**	**100**	**1,45 (1,05-1,98)**
Heterogeneidad: X^2= 0,48, df= 1 (p= 0,49); I^2= 0%				
Test global: Z= 2,29 (p= 0,022)				

6. TRANSFUSION EN EL PACIENTE CARDIOPATA

El estudio TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care Trial) estableció que una estrategia transfusional restrictiva (transfusión cuando la cifra de hemoglobina < 7 g/dl) disminuía significativamente la mortalidad a los 30 días de los pacientes en UCI.[8]

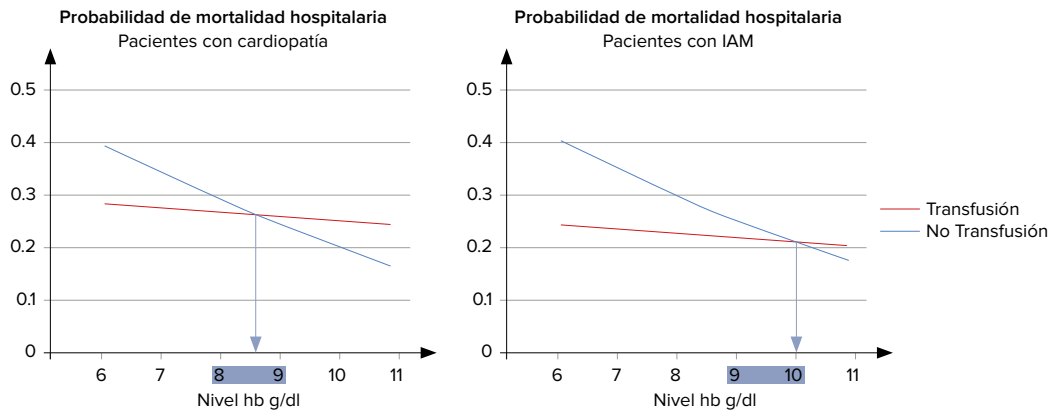
En esta línea, en 2013 el American Collage of Physicians publicó las recomendaciones para pacientes con Fallo Cardiaco. En esta Guía, se recomendaba usar una práctica transfusional restrictiva (niveles de Hb entre 7-8 g/dl) aunque con un bajo grado de evidencia.[10]

Sin embargo, trabajos posteriores cuestionan estos resultados en determinados grupos de pacientes como puede ser los pacientes con enfermedad isquémica, Infarto Agudo de Miocardio o en pacientes con Insuficiencia cardiaca dónde hay ensayos clínicos dónde la supervivencia es mejor con una estrategia transfusional liberal.

Ding et al, publicaron en 2015 un estudio observacional a partir de las bases de datos de los centros sanitarios de los Veteranos.[11]

En el establecen que los pacientes con Insuficiencia Cardiaca o IAM se benefician de la transfusión determinando un umbral de Hb entre 8-9 g/dl para los pacientes con patología cardiaca e incluso una cifra más alta (Hb 9-10 g/dl) para los pacientes con IAM (Figura 2).

FIGURA 2. Relación entre hemoglobina y mortalidad en función de patología cardiaca



Docherty et al, en 2015 publicaron otro meta-análisis dónde valoran los estudios realizados en pacientes con cardiopatía fuera del ámbito quirúrgico y que tenían como variables la mortalidad a los 30 días y eventos cardiovasculares.[12] Concluyen, al igual que Ding et al, que la práctica transfusional restrictiva no debe de ser usada en pacientes con cardiopatía hasta que haya trabajos con una mayor evidencia dado que se asocia a una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes con eventos coronarios agudos (Tabla 2).

TABLA 2. RR de eventos adversos cardiovascular según práctica transfusional

	Restrictiva Eventos / participantes	Liberal Eventos / participantes	Peso (%)	RR (IC 95%)
Todos los estudios				
Almeida (2015)	7/22	0/12	0,9	8,48 (0,53-136,76)
Bush (1997)	4/49	4/50	3,8	1,02 (0,27-3,85)
Carson (2011)	43/1008	52/995	27,7	0,82 (0,55-1,21)
Carson (2013)	7/55	1/55	1,6	7 (0,89-55,01)
Cooper (2011)	2/24	1/21	1,3	1,75 (0,17-17,95)
Gregersen (2015)	6/34	3/25	4,0	1,47 (0,41-5,32)
Hebert (1999)	29/111	31/146	23,9	1,23 (0,79-1,91)
Holst (2014)	33/75	24/66	26,5	1,21 (0,80-1,82)
Jairath (2015)	6/49	2/67	2,8	4,10 (0,86-19,47)
Parker (2013)	4/70	4/67	3,7	0,96 (0,25-3,67)
Walsh (2013)	3/17	4/15	3,8	0,66 (0,18-1,50)
Global	**144/1514**	**126/1519**	**100**	**1,15 (0,88-1,50)**
Heterogeneidad: t^2= 0,03, X^2= 11,58, df=10 (p= 0,31), I^2= 14%				
Test global: Z=1,04 (p=0,30)				
Randomizados según Enfermedad Cardiovascular				
Bush (1997)	4/49	4/50	3,8	1,02 (0,27-3,85)
Carson (2011)	43/1008	52/995	27,7	0,82 (0,55-1,21)
Carson (2013)	7/55	1/55	1,6	7 (0,89-55,01)
Cooper (2011)	2/24	1/21	1,3	1,75 (0,17-17,95)
Walsh (2013)	3/17	4/15	3,8	0,66 (0,18-1,50)
Global	**59/1153**	**62/1136**	**100**	**0,96 (0,58-1,59)**
Test for heterogeneity: t^2= 0,06, X^2= 4,67, df= 4 (p= 0,32), I^2= 14%				
Test global: Z= 0,17 (p= 0,87)				

Actualmente está en marcha un estudio sobre los umbrales de transfusión en pacientes con IAM que podrá dar contestación a estas preguntas *(Myocardial Ischemia and Transfusion [MINT] trial, NCT02981407)*

A diferencia de estos resultados, diferentes estudios en el ámbito de la cirugía cardiaca, muestran que los pacientes que son tratados con un protocolo de transfusión restrictiva tienen iguales resultados que los pacientes que son tratados con protocolos de transfusión liberal como puso de manifiesto el estudio TRICS III.[13]

7. SOBRECARGA DE VOLUMEN Y TRANSFUSIÓN

La sobrecarga de volumen asociada a la transfusión (en inglés TACO) es de una de las complicaciones relacionadas con la transfusión con mayor morbi-mortalidad, aunque su frecuencia real no es conocida ya que suele existir una infranotificación de estos casos. Dada su transcendencia es necesario prevenirla por lo que es deseable poder disponer de parámetros que nos permitan identificar pacientes en riesgo de desarrollar esta complicación. Dada sus manifestaciones, es preciso hacer un diagnóstico diferencial con la Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión (TRALI. Recientemente se ha publicado una nueva definición de Sobrecarga Circulatoria asociada a Transfusión[14]. Según estos criterios, para el diagnóstico de TACO debe existir más de uno de los siguientes hallazgos.

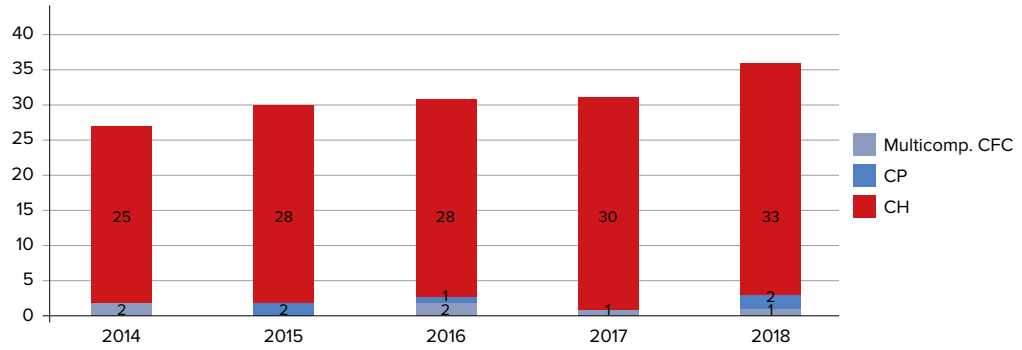
- Presentación aguda o empeoramiento de Edema Pulmonar basado en:
  - Examen clínico: Crepitantes, ortopnea, tos, cianosis, hipoxima y/o.
  - Imágenes radiográficas: compatibles con sobrecarga.
- Alteraciones en el sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión.
- Sobrecarga de volumen.
- Elevación pro-BNP > 1.5 valores pretransfusionales.

Entre los factores predisponentes descritos están los antecedentes de insuficiencia cardiaca. Otros factores de riesgo conocido son la existencia de una hipertensión (TAD > 90 mmHg, TAS 140 mmHg), cardiomegalia, balances hídricos positivos, uso de diuréticos previos a la transfusión y fallo renal agudo. Recientemente se ha sugerido que aquellos pacientes con incrementos > 1.5 veces o > 300 pg/mL del NT-proBNP tendrían más riesgo de desarrollar sobrecarga de volumen.[15]

Se han propuesto diversos métodos de prevención del desarrollo de sobrecarga circulatoria. Dentro de estos se ha propuesto programas de formación de los prescriptores, ayudas a la prescripción en la Historia Clínica Electrónica, uso de diuréticos o el ajuste de velocidad de infusión de los componentes.

En el informe de Hemovigilancia de España correspondiente al año 2018[16] se recogen que durante los últimos años el número de casos de Edema Pulmonar Cardiogénico han ido incrementándose siendo los hematies el componente más frecuentemente implicado (Figura 3):

FIGURA 3. Número de casos de Edema Pulmonar Cardiogénico notificados a Hemovigilancia en España (2014-2018)



En 2018, se registraron 82 casos que representan el 4,6% de todas las reacciones adversas notificadas. En 1 caso se ha relacionado con la muerte del paciente con una imputabilidad de 2.

En el informe correspondiente al año 2019, el SHOT (recoge 9 casos mortales y 33 con morbilidad importante siendo la principal causa de morbi-mortalidad importante.

Dada la importancia de este efecto adverso, el informe de Hemovigilancia de España recomienda la aplicación de la lista de verificación para la prevención del edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga circulatoria propuesto por SHOT (Tabla 3).

8. PUNTOS IMPORTANTES

- Los pacientes de edad avanzada son el principal grupo de receptores de transfusión en países como el nuestro.
- La prevalencia de la anemia en este grupo de pacientes es elevada. Es preciso diagnosticarla y tratarla.
- A la hora de transfundir hay que valorar la situación clínica del paciente, sus comorbilidades y no aplicar directamente recomendaciones de guías que no tienen en cuenta la edad.
- Es preciso desarrollar guías de transfusión en pacientes con edad avanzada.
- En los pacientes con cardiopatías (IC, IAM) no está demostrado el beneficio de una práctica transfusional restrictiva.
- Los umbrales de hemoglobina para transfundir en estos casos deben ser superiores a los establecidos en los criterios de transfusión restrictiva.
- Se debe evaluar a los pacientes antes de la transfusión para prevenir el desarrollo de una sobrecarga de volumen post-transfusional.

TABLA 3. Lista de verificación para la prevención del edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga circulatoria

LISTA	Transfusión en pacientes sin hemorragia		Si responde SI a las siguientes preguntas
	• ¿Está el paciente diagnosticado de insuficiencia cardiaca congestiva, estenosis aórtica grave o de una disfunción del ventrículo izquierdo, moderada o grave? • ¿Está con tratamiento diurético regular? • ¿Presenta una anemia grave?	1	Revise si la transfusión es realmente necesaria (¿los posibles beneficios superan claramente a los riesgos).
	• ¿Presenta el paciente un edema pulmonar? • ¿Presenta el paciente síntomas respiratorios de causa desconocida?	2	¿Se puede retrasar la transfusión hasta que se haya hecho una valoración más completa del paciente, se disponga de un diagnóstico y/o se haya tratado?
	• ¿EL balance de líquidos es claramente positivo? • ¿Está recibiendo líquidos o los ha estado recibiendo en las últimas 24 horas? • ¿Se observan edemas periféricos? • ¿Presenta hipoalbuminemia? • ¿Presenta una insuficiencia renal significativa?	3	• Considere ajustar la cantidad de hematíes en función del peso (especialmente en el caso de peso corporal bajo). • Considere la transfusión de una fracción y valore después los síntomas de anemia. • Controle rigurosamente el balance de líquidos. • Considere la administración profiláctica de diuréticos. • Monitorice muy rigurosamente los signos vitales incluyendo la saturación de O_2.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability (acceso octubre 2020).

2. Ali A, Auvinen MK, Rautonen J. The aging population poses a global challenge for blood services. Transfusion. 2010 Mar;50(3):584-8.

3. Greinacher, Andreas et al. "A population-based longitudinal study on the implication of demographic changes on blood donation and transfusion demand" Blood advances vol. 1,14 867-874. 26 May. 2017.

4. Kulier A, Gombotz H. Perioperative Anämie [Perioperative anemia]. Anaesthesist. 2001 Feb;50(2):73-86.

5. Pang WW, Schrier SL. Anemia in the elderly. Curr Opin Hematol. 2012 May;19(3):133-40.

6. Burton BN, A'Court AM, Brovman EY, Scott MJ, Urman RD, Gabriel RA. Optimizing Preoperative Anemia to Improve Patient Outcomes. Anesthesiol Clin. 2018 Dec;36(4):701-713.

7. Richards T, Clevenger B, Keidan J, Collier T, Klein AA, Anker SD, Kelly JD. PREVENTT: preoperative intravenous iron to treat anaemia in major surgery: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015 Jun 4;16:254.

8. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J 2013;165:964– 71.e1.

9. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol 2017; published online September 11. http://dx.doi. org/10.1016/S2352-3026(17)30141-2.

10. Qaseem A, Humphrey LL, Fiteman N et al. Treatment of anemia in patiens with heart disease: A clinical practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013; 159: 779-779.

11. Ding YY, Kader B, Christiansen CL, Berlowitz DR. Hemoglobin level and hospital mortality among ICU patients with cardiaca disease who received transfusions. JACC 2015; 2510-8.

12. Docherty AB, O´Donnell, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis BMJ 2016;352:i1351.

13. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA et al,. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfsuion for Cardiac Surgery. N Engl J Med 2017; 377:2133-44.

14. Wiersum-Osselton J, Whitaker BL, Grey S, et al. (2019) Revised international surveillance case definition of transfusion associated circulatory overload (TACO): a classification agreement validation study. Lancet Haematol 2019;6(7):

15. Callum JL, Cohen R, Cressman AM et al. Cardiac stress biomarkers after red blood cell transfusion on patients at risk for transfusion-associated circulatory overload: a prospective observational study. Transfusion 2018; 58; 2139-2148.

16. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/Informe2018.pdf.

17. S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2019 Annual SHOT Report (2020).

TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO Y EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y TEJIDOS

Dr. Arturo Pereira Saavedra
Servicio de transfusión y hemostasia.
Hospital Clínic. Barcelona

ÍNDICE

1. Objetivos docentes.
2. Introducción.
3. Enfermedad del injerto contra el huésped de origen transfusional.
4. Infección por citomegalovirus.
5. Efecto inmunomodulador de la transfusión en el receptor de un trasplante renal.
6. El síndrome del linfocito pasajero.
7. Quimera postrasplante.
8. Bibliografía.

TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO Y EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y TEJIDOS

1. OBJETIVOS DOCENTES

1. Conocer las complicaciones de la transfusión de sangre que son específicas del paciente inmunodeprimido y prevenir su aparición.

2. Aprender los requerimientos que deben tenerse en cuenta al transfundir a pacientes que hayan recibido un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos.

2. INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la hemoterapia se considera inmunodeprimido al paciente que está al riesgo de presentar dos complicaciones de la transfusión muy concretas: la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) de origen transfusional y la primoinfección grave por citomegalovirus (CMV) transmitido por transfusión. Los grupos de pacientes al riesgo de estas complicaciones graves y con frecuencia fatales incluyen los siguientes:

- El feto que recibe transfusiones intrauterinas.
- El recién nacido prematuro (peso al nacer < 1500 g) o que ha recibido transfusiones intrauterinas.
- El receptor de un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

En estos pacientes existe un acuerdo universal sobre la necesidad de implantar medidas que prevengan la aparición de esas dos complicaciones. En algunas circunstancias y para algunos autores la lista puede extenderse a los pacientes tratados con algunos medicamentos inmunodepresores, a los receptores de trasplantes de órganos sólidos y a los afectos de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. No hay acuerdo, sin embargo, sobre cuáles de esos pacientes son o no tributarios de medidas preventivas y su aplicación se basa generalmente en recomendaciones de expertos y suelen variar de un país a otro.

Por otra parte, los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de TPH necesitan con frecuencia de un soporte transfusional especializado tanto en términos cuantitativos como cualitativos. En este módulo no trataremos los aspectos cuantitativos ni los específicos de algunos trasplantes, como el soporte plaquetario en el TPH o con derivados plasmáticos en el de hígado. Por el contrario, nos centraremos en las complicaciones inmunohematológicas que pueden aparecer en el TPH o en el de órganos sólidos y en cómo prevenir su aparición.

3. ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED DE ORIGEN TRANSFUSIONAL

La EICH es una complicación muy grave de la transfusión en el paciente inmunodeprimido. Los linfocitos T viables presentes en el producto transfundido reconocen como extraños a los antígenos del sistema HLA del receptor de la transfusión y reaccionan atacando los tejidos de éste, principalmente la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado y la médula ósea. Los pacientes inmunocompetentes son capaces de eliminar a los linfocitos T transfundidos o de contener su proliferación, por lo que no sufren tal ataque inmunológico. La EICH transfusional se manifiesta por fiebre, alteraciones de la función hepática, una erupción cutánea característica, diarrea, y pancitopenia por aplasia medular. El diagnóstico de EICH se ratifica mediante biopsia, generalmen-

te cutánea, y el origen transfusional puede confirmarse al demostrar la presencia de linfocitos del donante en la biopsia. La EICH transfusional es particularmente refractaria al tratamiento y suele causar la muerte del paciente.

Se ha descrito EICH transfusional con cualquier producto que contenga linfocitos T viables lo que incluye a la sangre total, el concentrado de hematíes, el de plaquetas y también el plasma líquido. Se asume que los productos que han sido congelados, tal como el plasma fresco congelado o el crioprecipitado, no producen EICH ya que la congelación-descongelación habrá eliminado las células residuales.

La mejor prevención de la EICH transfusional es la irradiación gamma de todos los componentes sanguíneos que puedan contener linfocitos T con una dosis mínima de 25 Gy (2500 rads) dirigidos a la porción central del contenedor, de modo que cualquier parte del producto sanguíneo reciba más de 15 Gy. Es aconsejable utilizar etiquetas sensibles a la radiación para asegurarse de que el producto haya sido irradiado convenientemente.

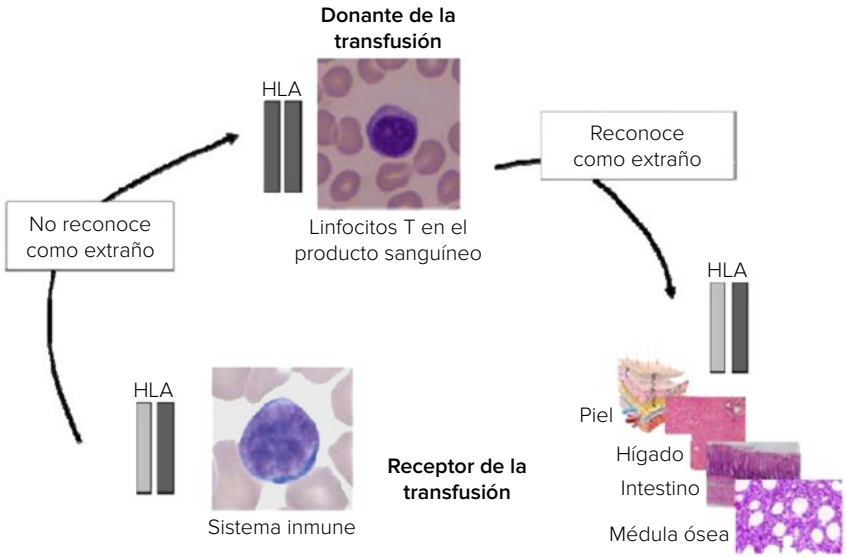
La leurreducción mediante filtración no es una alternativa reconocida a la irradiación, tanto si la leucorreducción se hace antes del almacenamiento como en el momento de la transfusión. Por otra parte, se asume que los concentrados de plaquetas tratados con amotosalen y luz ultravioleta no necesitan ser irradiados para prevenir la EICH transfusional.

La irradiación gamma produce una lesión en la membrana del eritrocito de modo que éste libera grandes cantidades de potasio al medio y disminuye su supervivencia postransfusional. Por ambas razones, las recomendaciones actuales establecen que el concentrado de hematíes irradiado no debe superar los 28 días de almacenamiento desde la donación. El concentrado de hematíes que se seleccione para la transfusión de recién nacidos o de fetos por vía intrauterina, ambos particularmente sensibles a la hipercaliemia postransfusional, deben emplearse dentro de las 24 horas siguientes a la irradiación, aparte que por otros motivos se exija que sea más reciente. La irradiación gamma no afecta al tiempo de almacenamiento de las plaquetas.

La EICH transfusional puede ocurrir en pacientes inmunocompetentes cuando el sistema inmune del receptor de la transfusión no reconozca como extraños a los linfocitos transfundidos pero estos últimos sí que reconozcan como extraños a los antígenos HLA del receptor. Esta circunstancia se da cuando el donante es homocigoto para uno de los haplotipos HLA[1] del receptor (Figura 1). La EICH transfusional puede aparecer en pacientes inmunocompetentes cuando el donante y el receptor son familiares próximos, principalmente entre padres e hijos, o pertenecen a grupos étnicos con baja heterogeneidad genética; también cuando el donante haya sido seleccionado precisamente por su similitud con el receptor en el sistema HLA, como es el caso de los donantes de plaquetas escogidos para pacientes que son refractarios por aloinmunización HLA.

La Tabla 1 resume las indicaciones de irradiación de productos sanguíneos celulares para prevenir la EICH transfusional. Cabe destacar que la irradiación de los productos transfundidos no está indicada en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en los afectos de enfermedades autoinmunes ni en los receptores de trasplantes de órganos sólidos que no estén recibiendo ninguno de los medicamentos mencionados en la Tabla 1. Ha de tenerse en cuenta, también, que muchas de las indicaciones de irradiación se establecen por consenso en base a dato exclusivamente biológicos y que se carece de casuística clínica que las avale.

FIGURA 1. Mecanismo de la enfermedad del injerto contra el huesped transfusional



Mecanismo de la enfermedad del injerto contra el huésped de origen transfusional. El donante de sangre es homocigoto para uno de los haplotipos HLA del receptor y por eso los linfocitos del donante no son reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del receptor. Sin embargo, las células del receptor que expresan los antígenos HLA del haplotipo del que carece el donante sí que son reconocidas como extrañas y atacadas por los linfocitos T presentes en el producto transfundido.

TABLA 1. Indicaciones para la irradiación de componentes sanguíneos*

Pacientes receptores de TPH alogénico: desde el inicio del acondicionamiento hasta 12 meses después. En el caso de EICH crónica severa, se prolongará la indicación de componentes irradiados de manera indefinida
Pacientes receptores de TPH autólogo: desde el inicio del acondicionamiento hasta 6 meses después
Donantes de progenitores hematopoyéticos (sangre periférica o médula ósea) que requieran transfusión: desde 7 días antes hasta el final del procedimiento de donación
Transfusión de componentes sanguíneos procedentes de donantes con identidad HLA total o parcial con el receptor: familiares en primer y segundo grado, donantes de plaquetas seleccionados por compatibilidad HLA
Transfusión intrauterina
Recién nacido prematuro (< 1500 g al nacer) o que haya recibido transfusión intrauterina
Pacientes tratados con análogos de las purinas (fludarabina, cladribina, clorodeoxiadenosina, bendamustina, clofaribina): hasta 12 meses después de la última dosis
Pacientes que reciban tratamiento con gammaglobulina anti-timocítica
Pacientes tratados con alemtezumab: hasta 12 meses después de la última dosis
Pacientes con inmundeficiencia congénita de linfocitos T (immunodeficiencia combinada grave, síndrome de Di Georgi, síndrome de Wiskot-Aldrich, ataxia-telangiectasia, etc.)

*** Indicaciones basadas en las recomendaciones emitidas en 2010 por el Comité Británico para la Estandarización en Hematología[2], actualizadas según con publicaciones más recientes.**

4. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los virus herpes. Ésta es una familia de virus de gran tamaño, encapsulados, que poseen una doble hélice de ADN y que pueden permanecer latentes en el huésped durante mucho tiempo después de la primoinfección.

El CMV permanece viable en el interior de los monocitos y de algunos linfocitos y puede transmitirse por transfusión. La incidencia de transmisión transfusional ha disminuido considerablemente con el menor uso de sangre fresca y prácticamente ha desaparecido con la implantación de la leucorredución universal pre-almacenamiento.

En el paciente inmunocompetente, la primoinfección por el CMV adquirido por vía transfusional suele ser asintomática o como mucho producir una cuadro gripal similar al de la mononucleosis infecciosa leve. La prevalencia de portadores de CMV en la comunidad aumenta con la edad de modo que en España y en otros países de nuestro entorno la mayoría de los adultos ya se han expuesto al CMV y son inmunes a la reinfección exógena por transfusión. En estos individuos, la enfermedad, cuando aparece, se debe a la reactivación del CMV endógeno. No obstante lo anterior, algunas categorías de pacientes inmunodeprimidos están al riesgo de sufrir una primoinfección por transmisión transfusional del CMV que puede llegar a ser muy grave.

TABLA 2. Pacientes al riesgo de sufrir una infección grave por transmisión transfusional del CMV
Pacientes en los que el riesgo está bien establecido
Receptores de TPH alogénico cuando tanto el paciente como el donante de los precursores son CMV-seronegativos
Mujeres embarazadas seronegativas para CMV
Recién nacidos prematuros (peso al nacer < 1500 g) de madre seronagativa para CMV o con serología desconocida
Transfusión intrauterina
Riesgo discutido o no bien establecido
Receptores de trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado, pulmón) cuando tanto el donante como el receptor son CMV-seronegativos
Pacientes CMV-seronegativos sometidos a un TPH autólogo.
Pacientes CMV-negativos que son candidatos potenciales a recibir un TPH alogénico.

En el recién nacido, la primoinfección por CMV de transmisión transfusional puede llegar a ser particularmente grave en los prematuros de bajos peso (por debajo de 1200 g) nacidos de madre seronegativa para el CMV.

En el paciente receptor de un TPH alogénico, la infección por CMV suele deberse a la reactivación del virus latente, como ya se ha comentado, o a la transmisión desde el donante del tejido hematopoyético. Sin embargo, la primoinfección transfusional puede ocurrir y llegar a ser muy grave cuando tanto el paciente como el donante del TPH son CMV-negativo.

La infección por CMV de origen transfusional puede prevenirse mediante la selección de productos sanguíneos procedentes de donantes seronegativos para el CMV o mediante la leucorreducción sistemática o bien la selectiva (en cabecera) sólo para los pacientes al riesgo. La alta prevalencia de seropositividad para CMV en la población de donantes de sangre hace que sea difícil seleccionar donaciones CMV-negativo por lo que muchos bancos de sangre confían en la leucorreducción como única medida de prevención. No obstante, ésta resulta ineficaz si el donante se ha infectado recientemente, pues en ese caso el CMV se encuentra en el plasma. También puede resultar insuficiente en los prematuros extremos, en los que es aconsejable que los componentes sanguíneos, en particular las plaquetas, procedan de donantes CMV- seronegativos. Salvo en la circunstancia arriba mencionada, y que es excepcional, el CMV no se transmite con los productos sanguíneos acelulares como el plasma o los derivados plasmáticos.

La Tabla 2 resume las categorías de pacientes al riesgo de presentar una infección grave por CMV transfusional y que deben, por tanto, recibir productos sanguíneos celulares que hayan sido leucorreducidos o que procedan de donantes seronegativos para el CMV.

5. EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA TRANSFUSIÓN EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE RENAL

Si bien la respuesta inmune habitual tras la transfusión sanguínea alogénica es la inmunoestimulación (p.ej. aloinmunización frente a antígenos hemáticos), en algunas circunstancias la transfusión puede producir una inmunodepresión. A principios de la década de 1970, Gerhard Opelz observó que el riñón trasplantado sobrevivía más en pacientes que habían recibido transfusiones de sangre no manipulada en comparación con los que habían recibido hematíes descongelados, una manipulación esta última que elimina los leucocitos contaminantes[3]. Opelz lo atribuyó a un supuesto efecto inmunomodulador mediado por los leucocitos transfundidos y cuyo mecanismo íntimo no ha sido nunca aclarado por completo. El resultado fue que muchos pacientes en lista de espera para trasplante renal fueron transfundidos a propósito con sangre alogénica e incluso con sangre procedente del futuro donante de riñón en el caso de trasplante entre vivos.

La llegada de la ciclosporina y la epidemia de sida transmitido por transfusión acabaron con esa práctica. Además, la generalización del uso de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia secundaria a la insuficiencia renal terminal ha reducido mucho las necesidades transfusionales de los pacientes en régimen de diálisis crónica. Aparte la inmunosupresión, la transfusión sanguínea puede inducir la formación de anticuerpos HLA que compliquen luego la búsqueda de donantes de riñón compatibles.

6. EL SÍNDROME DEL LINFOCITO PASAJERO

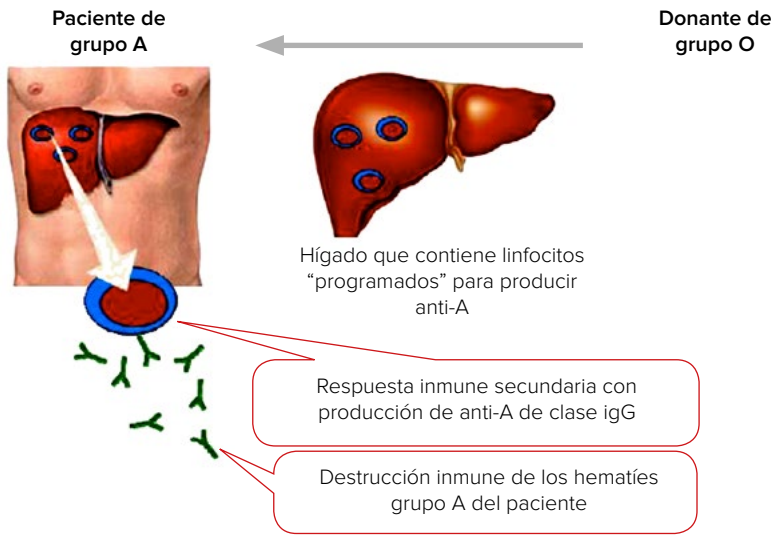
Consiste en la hemólisis de los hematíes del receptor del trasplante causada por anticuerpos del donante producidos por linfocitos presentes en el órgano o tejido trasplantado. Lo habitual es que se vea involucrado el sistema ABO y se ha descrito tanto tras el trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, páncreas, etc.) como en el TPH. Con más rareza, se ven involucrados otros sistemas antigénicos de los hematíes cuando el donante estaba aloinmunizado frente a antígenos presentes en el receptor[4].

Los trasplantes de órganos sólidos suelen llevarse a cabo entre individuos del mismo grupo ABO pero en ocasiones la urgencia del caso obliga a escoger un donante de grupo ABO diferente aunque compatible.

Esto es más frecuente en el trasplante de hígado por insuficiencia hepática aguda grave en pacientes de grupo B ó AB en los que puede pasar demasiado tiempo antes de que aparezca un donante isogrupo.

Los linfocitos programados para producir anti-A o anti-B presentes en el órgano o tejido trasplantado no son rechazados por el receptor debido precisamente a la medicación inmunodepresora que éste recibe para evitar el rechazo del injerto. Al exponerse a antígeno A ó B (p.ej. hígado de grupo O trasplantado a un receptor de grupo A), los linfocitos "pasajeros" desencadenan una respuesta aloinmune, con la producción de anti-A (o anti-B) de clase IgG. El anticuerpo reacciona con el antígeno correspondiente de la membrana del hematíe y produce una hemólisis similar a la de la anemia hemolítica autoinmune (Figura 2).

FIGURA 2. Mecanismo del síndrome del linfocito "pasajero"



Los linfocitos B presentes en el órgano trasplantado (hígado en este ejemplo) que están programados para producir anti-A (o anti-B) montan una respuesta inmune secundaria cuando se exponen al antígeno A (o B) del receptor, lo que desencadena la producción de IgG anti-A (o anti-B) que destruye los hematíes del paciente.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome del linfocito "pasajero" se presenta como una anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva para IgG unos 10-15 días después del trasplante y suele remitir de modo espontáneo varias semanas después. La anemia puede llegar a ser grave y requerir transfusión[5]. Además, las pruebas de compatibilidad transfusional, basadas en el método de "grupo y anticuerpos (*Type & Screen*)" pueden no detectar la incompatibilidad por

anti-A ó anti-B de clase IgG de modo que el Banco de Sangre transfunda inadvertidamente sangre incompatible con el anticuerpo causante de la hemólisis, lo que contribuye a agravar el proceso.

No hay un tratamiento específico y lo indicado en estos casos es la transfusión de hematíes compatibles (generalmente de grupo O) hasta que el proceso remita espontáneamente.

La mejor medida preventiva es cambiar a hematíes de grupo O en todas las transfusiones que vayan a realizarse desde inmediatamente antes del trasplante hasta uno o dos meses postrasplante. Con ello disminuye la masa de hematíes incompatibles y susceptibles de hemólisis. En algunos casos se ha probado la eliminación del anti-A o anti-B mediante plasmaféresis pero sin ventajas apreciables.

7. QUIMERA POSTRASPLANTE

En medicina se da el nombre de quimera a los organismos en los que coexisten poblaciones celulares provenientes de otros organismos de la misma o diferente especie. Los receptores de un TPH alogénico son quimeras y, de hecho, la expresión “demostración de la quimera” significa la comprobación de que el TPH ha implantado. La demostración de la quimera se realiza en la actualidad por análisis del ADN e implica a las tres series hematopoyéticas (hematíes, plaquetas y leucocitos). Algunos pacientes presentan grados diversos de coexistencia de células hematopoyéticas propias y trasplantadas, fenómeno que se conoce como “quimera mixta”.

Tras la transfusión sanguínea estándar puede comprobarse la presencia de pequeñas cantidades de células del donante meses y hasta años después, incluso en personas inmunocompetentes; fenómeno de significado incierto y que se conoce como “microquimerismo”.

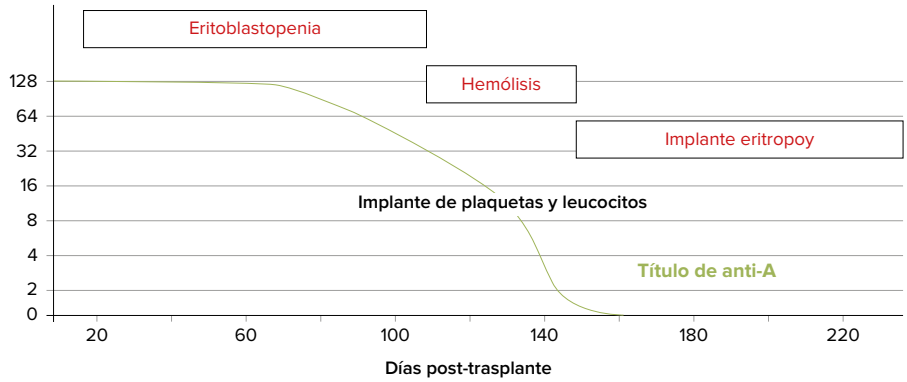
Incompatibilidad ABO mayor

En el trasplante de órganos sólidos se evita la incompatibilidad ABO mayor (p. ej: donante de grupo A y receptor de grupo O) porque prácticamente siempre conlleva el rechazo agudo del órgano trasplantado. En los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave y pronóstico infausto a muy corto plazo puede recurrirse a un trasplante ABO incompatible que haga de puente durante unos pocos días hasta que aparezca un donante compatible.

En el trasplante renal se ha probado con éxito la desensibilización de anticuerpos ABO en el receptor mediante recambio plasmático o inmunoadsorción selectiva y tratamiento inmunodepresor[6]. Esto permite el trasplante ABO incompatible entre familiares cuando el paciente presenta una aloimmunización HLA poliespecífica que hace imposible el encontrarle un donante cadáver compatible.

En el TPH la incompatibilidad ABO mayor no interfiere con el implante del tejido trasplantado pero puede causar la hemólisis aguda de los hematíes que acompañen al producto trasplantado[7]. Puede ocurrir, también, que en la evolución posterior el paciente receptor del TPH presente una fase de eritroblastopenia prolongada seguida de una anemia hemolítica de causa inmune (Figura 3).

FIGURA 3. Serie roja tras el trasplante con incompatibilidad ABO



Secuencia temporal característica de los eventos que siguen al trasplante de precursores hematopoyéticos con incompatibilidad ABO mayor (en este ejemplo, donante de grupo A y paciente de grupo O).

La hemólisis aguda en el momento de la infusión de los progenitores hematopoyéticos ocurre cuando el producto infundido contiene suficiente hematíes ABO-incompatibles con el receptor. Esto es muy raro cuando los progenitores se obtienen de la sangre periférica del donante mediante citaféresis pero puede ocurrir cuando el inóculo se haya obtenido directamente de la médula ósea, lo que es infrecuente en la actualidad. En este último caso es necesario depleccionar de hematíes el producto antes de su infusión, lo que puede hacerse por centrifugación con un separador celular o mediante decantación tras sedimentar los hematíes con hespán (derivado del almidón que se emplea como expansor plasmático). Con ambos procedimientos tiene que asumirse la pérdida de una proporción de los progenitores hematopoyéticos

El tiempo que trascurre desde el TPH hasta la recuperación de la serie eritropoyética (reticulocitosis > 1%) está aumentado cuando existe incompatibilidad ABO mayor. En estos casos el examen del aspirado medular muestra una marcada reducción en la maduración de los eritroblastos. El retraso en la implantación de la eritropoyesis coexiste habitualmente con la persistencia de títulos altos de isoaglutininas ABO. No obstante, los intentos para acelerar la eritropoyesis mediante plasmaféresis que reduzca el título de isoaglutininas no parecen influir en el curso del implante de la eritropoyesis. Tal como es de esperar, este retraso en la eritropoyesis se traduce en un incremento de los requerimientos transfusionales.

La fase de eritroblastopenia suele seguirse de un periodo autolimitado de hemólisis inmune antes de que implante por completo la serie eritropoyética del donante. La hemólisis está mediada por isoaglutininas ABO del receptor que reaccionan con los hematíes del donante cuando éstos empiezan a emerger de la médula ósea. La prueba directa de Coombs es positiva para IgG y en el eluido de los hematíes se recupera el correspondiente anti-A o anti-B de clase IgG.

El curso característico del TPH con incompatibilidad ABO se ilustra en la figura Figura 3. Poco después del TPH los títulos de isoaglutininas ABO del receptor permanecen altos y la producción de hematíes está muy disminuida en comparación con la de leucocitos y plaquetas.

Más tarde, los hematíes del donante empiezan a aparecer en la sangre periférica, donde coexisten con las isoaglutininas ABO incompatibles y ocurre la fase de hemólisis. Finalmente, las isoaglutininas ABO desaparecen, la hemólisis también y se normaliza la eritropoyesis a partir de los precursores trasplantados.

La mejor aproximación al TPH con incompatibilidad ABO mayor consiste en usar un inóculo depleccionado de hematíes y anticipar el posible retraso en el implante de la eritropoyesis y la subsiguiente fase de hemólisis.

Es importante transfundir hematíes compatibles en el ABO tanto con el donante como con el receptor. En algunos casos se ha ensayado la reducción del título de isoaglutininas ABO mediante recambio plasmático o inmunoadsorción selectiva *ex vivo* pero no hay evidencia firme de que esta terapéutica acorte el periodo de eritroblastopenia.

Incompatibilidad ABO menor

Este tipo de incompatibilidad ocurre cuando el receptor del trasplante es de un grupo ABO diferente del donante pero compatible con él (p. ej.: donante de grupo O y receptor de grupo A).

La incompatibilidad ABO menor puede ocasionar el síndrome del linfocito “pasajero” antes comentado, tanto en el TPH como en el de órganos sólidos. En el caso del TPH ha de tenerse en cuenta que la infusión del inóculo implica la transfusión de una cantidad considerable de anti-A o anti-B que pueden destruir los hematíes del receptor. En estos casos se recomienda reducir el volumen de plasma incompatible mediante centrifugación siempre que el títulos de isoaglutininas ABO incompatibles sea superior a 1:128 o 1:256.

En el TPH, la incompatibilidad ABO menor no afecta al implante ni aumenta el riesgo de sufrir EICH. En el trasplante de órganos sólidos hay datos que apuntan a una menor supervivencia a largo plazo en comparación con el trasplante ABO idéntico.

Incompatibilidad en el Rh y en otros antígenos eritrocitarios

La incompatibilidad en el Rh o en otros antígenos eritrocitarios diferentes del ABO no afecta al implante del TPH o de órganos sólidos por lo que no se tienen en cuenta en la selección de los donantes.

En el trasplante de órganos sólidos la incompatibilidad en antígenos eritrocitarios diferentes del ABO puede desencadenar el síndrome del linfocito “pasajero” si el donante estuviera aloinmunizado frente a algún antígeno eritrocitario del receptor, lo que puede ocurrir con más frecuencia cuando el donante es una mujer con el antecedente de embarazos y el anticuerpo no se ha detectado o tenido en cuenta en el momento de la extracción del órgano. Por ejemplo, linfocitos de memoria programados para producir anti-D que viajen con un órgano o tejido trasplantado a un paciente Rh+ pueden montar una respuesta anamnésica con producción de anti-D de clase IgG que destruya los hematíes del receptor. Lo mismo puede ocurrir con otros anticuerpos eritrocitarios.

En el caso del TPH, los linfocitos del donante Rh(D)-negativo pueden montar una respuesta inmune primaria al encontrarse con los hematíes Rh(D)-positivo del receptor aunque el donante no

esté aloinmunizado. En este caso, sin embargo, es de esperar que el anti-D aparezca varias semanas tras el TPH cuando ya no existan hematíes Rh(D)-positivo originales del paciente.

Tratamiento transfusional del trasplante con incompatibilidad mayor o menor en los antígenos eritrocitarios

En el caso de órganos sólidos con incompatibilidad ABO menor lo prudente es transfundir hematíes compatibles tanto con el donante como con el receptor desde el momento del trasplante hasta dos meses después. Esta maniobra no previene la aparición del síndrome del linfocito pasajero pero aminora sus consecuencias ya que una parte de la masa de hematíes circulantes será compatible con el anticuerpo trasplantado. Es muy importante que el Servicio de Transfusiones tenga conocimiento de este tipo de trasplantes para tomar las medidas de compatibilidad necesarias pues, como se ha comentado antes, el anticuerpo responsable puede pasar desapercibido en las pruebas de compatibilidad transfusional y el paciente recibir transfusiones incompatibles que agraven la hemólisis.

En el TPH, el tratamiento transfusional puede basarse en la regla sencilla de seleccionar siempre concentrado de hematíes que sea compatible en el ABO y el Rh tanto con el donante como con el receptor y mantener esa regla hasta que el paciente deje de necesitar transfusión de hematíes. En el caso del plasma, la regla de compatibilidad ABO será la especular a la empleada con los hematíes. La Tabla 3 muestra el grupo sanguíneo de los hematíes y el plasma en diversos ejemplos de TPH con incompatibilidad ABO/Rh.

TABLA 3. Grupo sanguíneo de los hematíes y el plasma

Grupo sanguíneo del donante y del paciente receptor del TPH		Grupo de los componentes sangíneos a transfundir	
Donante	**Paciente**	**Hematies***	**Plasma***
A B AB	O O O	O O O	A, AB B, AB AB
O B AB	A A A	O O A, O	A, AB AB AB
O A AB	B B B	O O B, O	B, AB AB AB
O A B	AB AB AB	O A, O B, O	AB AB AB
Rh - Rh +	Rh + Rh -	Rh - Rh -	No aplica No aplica

* Siempre que haya alternativa, no utilizar hematíes de grupo O ó Rh- negativo ni plasma de grupo AB como medida de buena gestión del inventario de componentes sanguíneos.

Grupo sanguíneo de los hematíes y el plasma destinados a la transfusión de pacientes receptores de TPH con diferencia en el ABO/Rh entre donante y receptor.

En algunos centros se emplean reglas más complicadas que exigen la práctica seriada de pruebas directas de Coombs y titulaciones de isoaglutininas pero no hay ninguna evidencia de que su resultado sea mejor del que se obtiene con la regla antes mencionada.

Aparte estas normas, el Servicio de Transfusiones y el Laboratorio de Inmunohematología deben estar atentos cuando en estos pacientes aparezca una hemólisis Coombs-positiva y considerar las diferentes posibilidades de incompatibilidad entre donante y receptor.

Anemia hemolítica autoinmune

Es una complicación rara tras el TPH. Debuta unos 4 meses después del trasplante y desde el punto de vista inmunohematológico es indistinguible de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) idiopática por anticuerpos "calientes" de clase IgG que se ve en otras circunstancias. No obstante, la asociada al TPH se acompaña de una mortalidad importante, tanto porque resulta refractaria a los tratamientos habituales de la AHAI como por las consecuencias de la inmunodepresión provocada por esos tratamientos y que se suma a la que ya padece el paciente[8,9]. Es más frecuente después del TPH obtenidos de sangre de cordón umbilical.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease – A concise review. Hematology reports 2018; 10: 7724.

2. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol 2010; 152:35-51.

3. Opelz G, Christian M, Caner S *et al.* Three-year outcomes following living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. Transplantation. 2015; 99: 400-4.

4. Romero S, Solves P, Lanchario A *et al.* Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases. Blood Transfus 2015; 13: 423-8.

5. Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. Semin Hematol 2005; 42:145-55.

6. Fernández C, Rodríguez MC, López A, et al. ABO-incompatible live donor renal transplant – A study of 48 patients after desensitization. Nefrología (English edition) 2019; 39: 612-622.

7. Petz LD, Bone Marrow Transplantation. en: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. (eds) Clinical practice of transfusion medicine (3a edición). Churchill Livingstone, New York, 1996, páginas: 757-782.

8. Smith EP. Hematologic disorders after solid organ transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010:281-6.

9. Rovira J, Cid J, Gutiérrez-García G *et al.* Fatal immune hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases and review of literature. Transfus med Rev. 2013; 27: 166-70.

ACTITUD TRANSFUSIONAL EN LA HEMORRAGIA MASIVA

Dr. Enric Contreras Barbeta
Banc de Sang i Teixits. Barcelona

ÍNDICE

1. Objetivos
2. Introducción. Conceptos básicos
3. Evaluación inicial del paciente con hemorragia masiva. Factores pronósticos
4. Coagulopatía asociada a hemorragia masiva.
5. Soporte inicial. Reposición de la volemia
6. Soporte transfusional. Administración de componentes sanguíneos.
7. Complicaciones de la transfusión masiva
8. Fármacos que mejoran la hemostasia
9. Guías Clínicas de manejo de la hemorragia masiva
10. Bibliografía.

ACTITUD TRANSFUSIONAL EN LA HEMORRAGIA MASIVA

1. OBJETIVOS

- Entender los cambios fisiopatológicos que se producen en las hemorragias masivas.
- Reconocer los factores pronósticos en la hemorragia masiva.
- Conocer las pautas transfusionales actuales ante una hemorragia masiva.
- Detectar la mayoría de complicaciones secundarias a la transfusión masiva, realizar su prevención y su tratamiento.
- Revisar las recomendaciones de las guías clínicas actuales de manejo de la hemorragia masiva.

2. INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS BÁSICOS

Ante cualquier pérdida sanguínea en adultos, ha de tenerse en cuenta:

a. Pérdidas inferiores al 15 % de la volemia comportan:
  – contracción vascular
  – redistribución de líquidos
  – No alteraciones clínicas importantes.

b. Si las pérdidas son entre el 15 y el 30% de la volemia:
  – disminución del gasto cardiaco
  – hipotensión
  – taquicardia

c. Con pérdidas superiores al 30%:
  – vasoconstricción compensatoria para favorecer función cerebral, cardíaca y suprarrenal.

La hemorragia masiva, definida como la pérdida de un volumen sanguíneo* en 24h, se ha convertido en la principal causa de muerte potencialmente controlable en el paciente politraumatizado (mortalidad 30-40%), y una de las más importantes en el paciente sometido a cirugía mayor.

Existen definiciones alternativas que nos pueden resultar útiles en situaciones de hemorragia aguda, como por ejemplo:

- la pérdida del 50 % de la volemia en menos de 3 horas
- hemorragias de 150 mL/min (3L en 20 min)
- la administración de más de 4 concentrados de hematíes en un periodo inferior a 1 hora o más de 10 CH en 12h.
- En una reciente revisión[1], se define como hemorragia masiva aquella que comporta un incremento de frecuencia cardiaca superior a 110 y disminución de la presión sistólica por debajo de 90.
- En los niños, la transfusión masiva se define como la transfusión de más de 40 mL/Kg.

*En el adulto, un volumen sanguíneo representa aproximadamente el 7% del peso ideal (aproximadamente 70 mL/Kg) y en los niños, el 7-8% (aproximadamente 80 mL/Kg en el niño, 100 mL/Kg en el neonato).

Estas definiciones reflejan los diferentes escenarios clínicos en los que puede acontecer una hemorragia masiva. La importancia de definir la hemorragia o la transfusión masivas es para facilitar el rápido reconocimiento de esta situación y poder iniciar el manejo apropiado lo antes posible.

Entre las causas más comunes de hemorragia masiva se encuentran la hemorragia por politraumatismo, la rotura de aneurisma de aorta, la hemorragia gastrointestinal y obstétrica y los procedimientos quirúrgicos.

3. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON HEMORRAGIA MASIVA. FACTORES PRONÓSTICOS

El abordaje de una hemorragia masiva requiere un trabajo en equipo, rápido, coordinado y multidisciplinar, que incluya especialistas de medicina intensiva, anestesia, cirugía, hematología, laboratorio y banco de sangre, con el objetivo de realizar un rápido control del sangrado y restaurar el volumen sanguíneo circulante lo antes posible. Es recomendable que el centro disponga de un protocolo de actuación ante pacientes con hemorragia masiva, con el objetivo de permitir una actuación rápida y secuencial, y que evite omisiones o conflictos de estrategias que podrían ocurrir en una situación de estrés como es la hemorragia masiva.

Los cambios fisiológicos y bioquímicos que acontecen tras una hemorragia importante pueden ayudar a reconocer una hemorragia masiva. Por ello toda evaluación inicial debería incluir:

- Presión arterial sistólica
- Frecuencia cardíaca
- Relleno capilar
- Estado de consciencia
- Frecuencia respiratoria
- Diuresis
- Hemoglobina y hematocrito
- Coagulación
- Estado ácido-base
- Temperatura

Sin embargo, dicha respuesta fisiológica a la hemorragia puede variar según la edad del paciente, de determinadas patologías de base (p.ej. enfermedad cardiovascular), de medicaciones o drogas, y la presencia de hipotermia.

Cuando se desencadena una hemorragia masiva, en función del volumen y de la rapidez con la que se instaura la pérdida sanguínea, se presentan diferentes síntomas y signos clínicos que marcan la gravedad de la pérdida hemática y del grado de shock hemorrágico. Se recomienda evaluar la gravedad de la hemorragia usando un sistema de clasificación igual o similar al que establece el American College of Surgeons[2]:

American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support classification of haemorrhage severity				
Haemorrhage severity according to ACS/ATLS classification[a]	**Class I**	**Class II**	**Class III**	**Class IV**
Blood loss (ml)	<750	750-1,500	1,500-2,000	>2,000
Pulse rate (per minute)	<100	>100	>120	>140
Blood pressure	Normal	Normal	Decreased	Decreased
Pulse pressure (mm Hg)	Normal	Decreased	Decreased	Decreased
Respiratory rate (per minute)	14-20	20-30	30-40	>40
Urine output (ml/hour)	>30	20-30	5-15	Negligible
Central nervous system (mental status)	Slightly anxious	Mildly anxious	Anxious, confused	Lethargic

[a]Values are estimated for a 70-kg adult. Table reprinted with permission from the American Collage of Surgeons [26]. ACS/ATLS, American College of Surgeons/Advanced Trauma Life Support.

Idea clave

El manejo de la hemorragia masiva se basa en el rápido reconocimiento de la hemorragia, el rápido control del sangrado y la restauración del volumen sanguíneo circulante.

La detección precoz de los pacientes con hemorragia crítica y que van a ser candidatos de Transfusión masiva mejora su supervivencia. Por esta razón han aparecido diferentes sistemas de puntuación que nos ayudan a identificar este subgrupo de pacientes y a incrementar sus probabilidades de supervivencia. La gran mayoría de estos sistemas de puntuación están dirigidos a pacientes traumáticos[3].

TABLA. Currently used massive transfusion prediction scores and their common variables						
Variable	**ABC score[7]**	**TASH score[14]**	**Schreiber et al.[22]**	**McLaughlin et al.[11]**	**ETS[21]**	**PWH[27]**
Age					X	
Penetrating mechanism	X		X			
Tachycardia	X	X				X
Hypotension	X	X			X	X
(+) FAST	X	X				X
pH value				X		
Base deficit		X				X
PT/INR			X			
Hemoglobin/hematocrit		X	X	X	X	X
Pelvic fracture		X				X
GCS						X

ABC: Assessment of Blood Consumption; ETS: Emergency Transfusion Score; FAST: Focused Assessment for the Sonography of Trauma; GCS: Glasgow Coma Scale; INR: International Normalized Ratio; PT: Prothrombin time; PWH: Prince of Wales Hospital; TASH: Trauma-Associated Severe Hemorrhage.

De S. Burman and B A Cotton. Expert Rev. Hematol. 2012; 5: 211-218

En la 5ª edición de la Guía Europea[4] par a el manejo de la hemorragia masiva y coagulopatía en el paciente politraumático, hay una recomendación específica en relación con la valoración inicial: **Recomendamos que el médico que realice la valoración inicial de la extensión de la hemorragia traumática lo haga mediante una combinación de parámetros fisiológicos, el patrón anatómico de las lesiones, los mecanismos de producción de las lesiones y la respuesta inicial del paciente a las maniobras de resucitación (Grado 1C).**

4. COAGULOPATÍA ASOCIADA A HEMORRAGIA MASIVA

Cuando la cantidad transfundida en un periodo de 24 h. excede el volumen de sangre circulante del paciente, es frecuente que se desencadene una coagulopatía, de difícil reversión una vez instaurada, y cuya etiología multifactorial es el resultado de la combinación de shock, generación de trombina por lesión tisular, hiperfibrinolisis y el consumo y dilución de plaquetas y factores de coagulación plasmáticos. Dicha coagulopatía, junto con la hipotermia y la acidosis (triada letal), influirán de manera decisiva en la supervivencia del paciente.

Los datos disponibles en la actualidad cifran la frecuencia de la coagulopatía asociada a hemorragia masiva aproximadamente en un 75 %.

En el caso de la hemorragia masiva de origen traumático es de instauración precoz, se sabe que entre el 25 y el 30% de las pacientes ya presentan coagulopatía a su llegada al servicio de urgencias. Esta entidad, descrita por primera vez en 2003 se conoce con el nombre de **coagulopatía traumática aguda.**

La presencia de coagulopatía es un factor independiente de mortalidad.

Idea clave

El rápido control de la coagulopatía es clave para la supervivencia.

Hay diferentes factores relacionados con la aparición y la persistencia de la coagulopatía asociada a hemorragia masiva:

1. Dilución.

La reposición de las pérdidas de la volemia con hematíes, cristaloides y coloides provoca una disminución de la concentración de los factores de coagulación y de las plaquetas.

La disminución de los factores de la coagulación es crítica a partir de la pérdida de 1,2 volemias.

La trombopenia es crítica a partir de la pérdida de 2 volemias.

2. Consumo.

En los casos de traumatismos extensos, las lesiones endoteliales dejan al descubierto fibras de colágeno, que al unirse al factor von Willebrand desencadenan la adhesión plaquetaria.

La exposición al factor tisular de las zonas lesionadas pone en marcha la coagulación a partir de la activación del factor VII.

3. Acidosis.

El déficit de perfusión tisular provoca acidosis, que interfiere en la actividad enzimática necesaria para formar los complejos de la coagulación[5].

Idea clave

La acidosis influye negativamente en la instauración y perpetuación de la coagulopatía.

Una disminución del pH de 7.4 a 7.0 comporta:

- **reducción del 90% de la actividad del factor VIIa**
- **reducción del 70% de la actividad del complejo Xa / Va**
- **reducción del 55% de la actividad del complejo VIIa / factor tisular**

De Meng et al. Trauma 2003; 55: 886-891[5]

4. Hipotermia.

La disminución de la temperatura corporal como consecuencia de la hemorragia y de la administración de fluidos interfiere directamente en la coagulación, provocando una inhibición enzimática y también afecta a la función plaquetaria, interfiriendo en la unión del factor von Willebrand a las plaquetas.

5. Anemia.

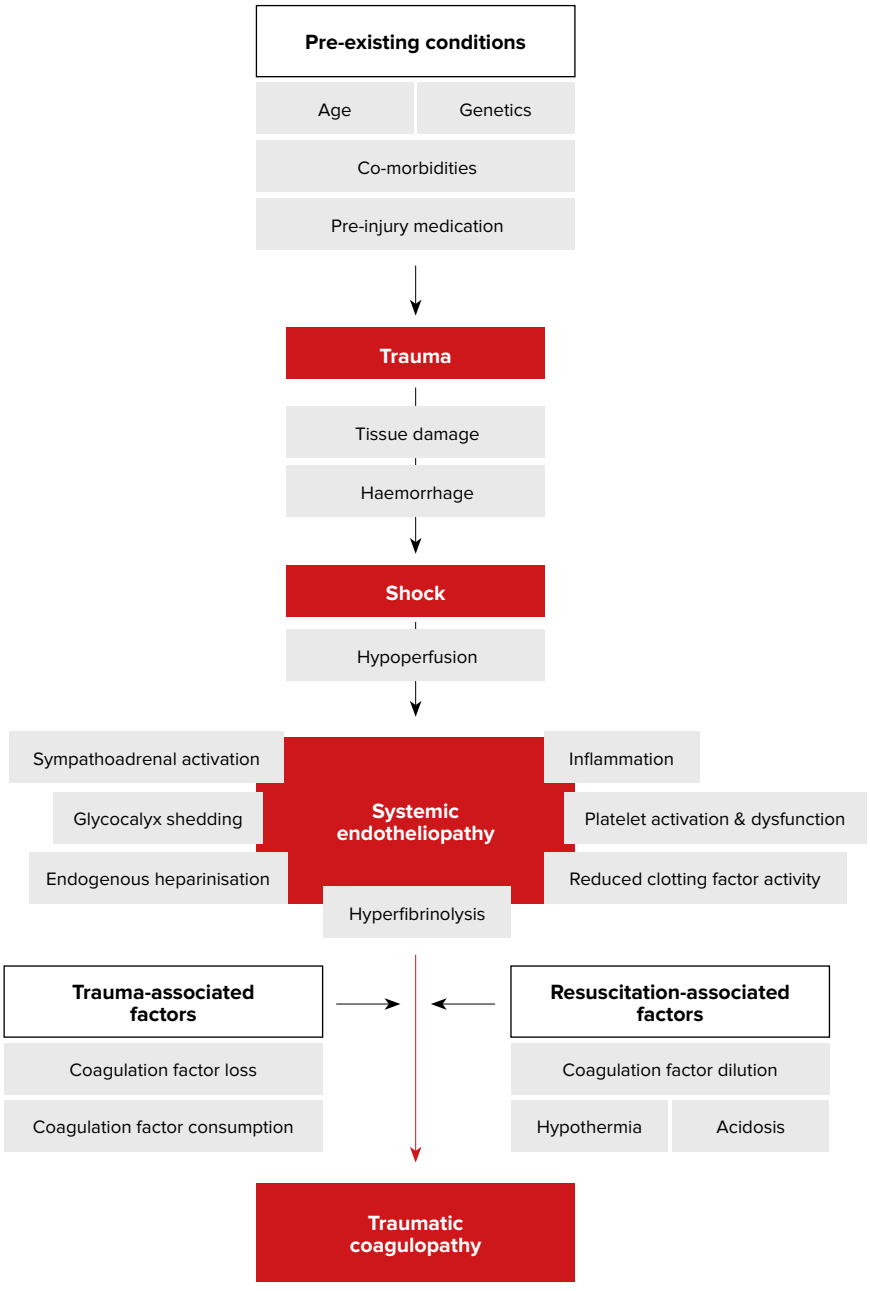
La disminución en el número de hematíes circulantes provoca una alteración en la marginación de las plaquetas, hecho que dificulta su activación.

Se desconoce con exactitud cuál es el nivel óptimo de hematocrito que favorece la coagulación, aunque estudios experimentales apuntan a valores por encima del 30%.

Idea clave

- **La coagulopatía, por si misma, es un factor independiente de mortalidad.**
- **Cuando la coagulopatía se acompaña de acidosis e hipotermia (triada letal) empeora gravemente el pronóstico.**

FIGURA. Factores que influyen en la aparición y persistencia de la coagulopatía traumática aguda



De Donat R. Spahn *et al. The European Guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition* Critical Care 2019; 23

5. SOPORTE INICIAL. REPOSICIÓN DE LA VOLEMIA

El primer requerimiento ante una pérdida sanguínea importante es mantener la perfusión tisular mediante la reposición de la volemia con cristaloides y coloides, y mantener la oxigenación tisular para evitar el shock hipovolémico, principal causa de mortalidad, por fallo multiorgánico.

No se ha establecido el fluido ideal para restaurar la volemia. Los cristaloides (SSF, Ringer Lactato) pueden ser una elección y se recomiendan por la American College of Surgeons, dependiendo del grado de hemorragia.

Sin embargo, el uso masivo de cristaloides puede provocar:

- Edema, síndrome compartimental y lesión pulmonar aguda
- Empeoramiento de la anemia, trombocitopenia y coagulopatía por hemodilución
- Empeoramiento del sangrado por posible coagulopatía
- Empeoramiento de la coagulopatía por hipotermia si se administran soluciones de reposición sin precalentar.

En 2011, las Guidelines del National Blood Authority of Australia[6] recomendaron que el mantener una hipotensión controlada y el realizar una resucitación con el mínimo volumen son estrategias beneficiosas, avaladas por diferentes estudios, en las que se acepta una TA sistólica diana de 80-100 mmHg mientras se controla el sangrado.

La 5ª edición de las Guías europeas de manejo de la hemorragia masiva y de la coagulopatía en pacientes traumáticos hacen las siguientes recomendaciones en relación con la fluidoterapia:

– Uso de soluciones cristalinas isotónicas en el paciente hipotenso (1A)

– Uso de soluciones electrolíticas equilibradas y evitar soluciones salinas (1B)

– El uso de soluciones hipotónicas como el Lactato de Ringer debe ser evitado en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo (1B)

– El uso de coloides debe ser restringido por sus efectos adversos sobre la hemostasia (1C)

Diferentes estudios avalan el beneficio de infundir cristaloides de forma pautada (no masiva) para lograr una presión arterial sistólica de 80-100 mmHg (hipotensión permisiva)[7], excepto en pacientes con TCE, en los que se requiere tensiones arteriales mayores con el objetivo de mantener la presión de perfusión cerebral.

Mientras que la hipotensión controlada está ampliamente establecida para roturas de aneurismas de aorta abdominal, en pacientes con lesión cerebral traumática está contraindicada al reducir la presión de perfusión y la oxigenación, pudiendo dar lugar a una lesión cerebral secundaria.

Idea clave

• La hipotensión controlada y la resucitación con el mínimo volumen son generalmente preferibles a la resucitación agresiva con grandes cantidades de volumen mientras se controla la hemorragia.

• La hipotensión controlada está contraindicada en pacientes con lesión cerebral traumática.

• La cifra de mínima tensión arterial sistólica segura se desconoce. En los pacientes de edad avanzada es necesaria una valoración individual muy cuidadosa.

• La duración máxima de seguridad de la hipotensión permisiva se desconoce.

• Los resultados con soluciones salinas balanceadas son al menos equivalentes a los obtenidos con coloides sintéticos, sin efectos adversos y a un costo considerablemente menor.

6. SOPORTE TRANSFUSIONAL

6.1. Concentrado hematíes

La función de los hematíes es transportar oxígeno, no deben usarse como expansor de volumen, esto hace que deban utilizarse cuando las pérdidas son superiores al 30% de la volemia.

La transfusión de hematíes debe estar guiada siempre por controles de hematocrito (Hto) y hemoglobina (Hb), aunque en situaciones de hemorragia masiva su utilidad es limitada, especialmente en las primeras fases.

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition

Recomendación 8:

• Recomendamos que un valor inicial de hemoglobina bajo sea considerado un indicador de hemorragia severa asociada a coagulopatía (1B).

• Recomendamos medidas repetidas de hemoglobina como marcador de laboratorio de sangrado. Un valor inicial normal puede enmascarar un sangrado (1B).

En general, se considera que con Hb superiores a 10gr./dL no está indicada la transfusión, con Hb inferiores a 6 gr/dL probablemente el beneficio de la transfusión supera al riesgo, pero esta pauta no es aplicable a las perdidas agudas, en las que la indicación de transfusión vendrá determi-

nada por el riesgo del enfermo a sufrir complicaciones, la inadecuada oxigenación, y el nivel de perdidas sanguíneas.

El objetivo común a la mayoría de las guías es mantener los valores de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL.

La presión sanguínea, la inadecuada perfusión capilar y el fallo cardiaco van a ser factores decisivos para iniciar o continuar la transfusión.

Ante la sospecha de hemorragia masiva el clínico debe contactar inmediatamente con el Banco de Sangre para determinar grupo ABO y escrutinio de anticuerpos irregulares. En determinadas ocasiones debe iniciarse la transfusión sin conocer ningún resultado por lo que, se iniciará con unidades O Rh(D) negativo sin haber realizado pruebas de compatibilidad.

Las unidades almacenadas a 4º C presentan un descenso progresivo de los niveles de 2-3 difosfoglicerol y sus niveles son indetectables en unidades de hematíes almacenadas entre 14-21 días, pero diversos estudios han demostrado su regeneración a las 24 horas de la transfusión y no se ha demostrado alteraciones significativas en la difusión del oxígeno cuando se utilizan componentes almacenados.

La trascendencia de la lesión por almacenamiento ha sido objeto de múltiples publicaciones, aunque no existe una opinión unánime al respecto.

Diferentes autores coinciden en afirmar que, a la vista de los datos disponibles en la actualidad, la lesión por conservación no parece influir en el pronóstico de los adultos que reciben transfusión[8].

Otros autores coinciden en que, aunque no existen datos suficientes, la lesión por almacenamiento puede tener repercusiones negativas en los pacientes politraumatizados con hemorragia masiva[9].

En pérdidas masivas quirúrgicas, la recuperación de la sangre intraoperatoria, puede ser un mecanismo para disminuir el número de unidades alogénicas.

6.2. Plaquetas

El número de plaquetas va a disminuir en la transfusión masiva por:

Efecto dilucional

Estudios controlados demuestran que la cifra de plaquetas en adultos previamente sanos desciende rápidamente a 100x109/L tras la transfusión de sangre almacenada pero estos niveles persisten hasta el reemplazo de 2-3 volemias descendiendo posteriormente de forma rápida. Se cree que este retraso en el descenso de la cifra de plaquetas puede ser debido a una liberación hormonal por el stress y por la liberación de catecolaminas. En las primeras fases no se evidenciaron diferencias significativas si se realizaban transfusiones profilácticas de plaquetas.

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition

Recomendación 29:

- **Transfundir plaquetas para mantener un recuento de 50 x 10^9 / L (Grade 1C).**
- **Mantener plaquetas por encima de 100 x 10^9 / L en caso de hemorragia persistente o lesión cerebral traumática (Grade 2C).**

Alteración por la hipotermia

Cuando se reemplazan aproximadamente 2 volúmenes sanguíneos por soluciones de reposición y hematíes, debe iniciarse la transfusión de plaquetas aunque no se disponga de un recuento plaquetar.

6.3. Plasma

El plasma fresco contiene todos los factores de la coagulación y todos los inhibidores naturales.

1 ml. de Plasma Fresco aporta 1 U. de factor de la coagulación.

No debe darse nunca como expansor de volumen su indicación es estrictamente como reposición de factores de la coagulación.

Niveles de fibrinógeno inferiores a 1 gr. /l (nivel crítico), se detectan cuando se ha repuesto 1,5 volemias. Cuando la reposición corresponde a 2 volemias el descenso del resto de factores lábiles de la coagulación desciende al 25%. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) es superior a 1,5.

Niveles de fibbrinógeno< 1gr / L y ratio de TTPA > 1,5 son indicadores de coagulopatía

La dosis de plasma administrada debe ser suficiente, para mantener al paciente por encima de los valores umbrales. Para remontar el fibrinógeno debe administrarse crioprecipitado o fibrinógeno comercial.

Actualmente se ha visto que **una rápida administración de plasma fresco** está asociado a una mejora en la supervivencia de los pacientes con transfusión masiva.

6.4. Uso de paquetes transfusionales

Entendemos por "**paquetes transfusionales**" la transfusión precoz y reglada de los tres componentes sanguíneos lábiles, manteniendo una ratio determinada, con el propósito de mejorar la oxigenación y prevenir la coagulopatía.

En los protocolos de actuación ante una hemorragia masiva que están actualmente vigentes en muchos Hospitales, se contempla la utilización de "paquetes transfusionales" durante la primera fase de transfusión en un paciente con hemorragia masiva. Esta primera fase se caracteriza por un escaso conocimiento de la situación del paciente y ausencia de datos de laboratorio, por lo que el soporte transfusional se realiza "a ciegas".

Diferentes estudios publicados han demostrado que durante esta fase inicial la transfusión de plasma y plaquetas suele ser inferior a la necesaria.

Una revisión de 14 estudios[10], concluye que administrar precozmente una alta proporción de plaquetas y plasma en relación con los hematíes contribuye a la supervivencia de los pacientes con hemorragia masiva.

No hay un acuerdo unánime en relación con la composición de estos paquetes transfusionales, pero la tendencia actual es que la proporción sea de 1-1-1, es decir una unidad de hematíes, una unidad de plasma y una unidad de plaquetas. Se ha de tener en cuenta que generalmente no se utilizan plaquetas procedentes de una donación sino que son mezclas, equivalentes a 4-6 unidades y los paquetes transfusionales deben adaptarse a esta circunstancia. Una reciente revisión[11] no identifican evidencias suficientes para poder establecer una ratio determinada.

Un metanálisis reciente, que incluye 6 estudios observacionales y casi 2000 pacientes concluye que una ratio hematíes: plasma de 1:1 incrementa la supervivencia.

El estudio PROPPR (Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios), que compara la ratio más habitual (1:1:1) con una nueva ratio que contiene el doble de unidades de hematíes (2:1:1) no demuestra diferencias significativas en mortalidad a las 24 horas o a los 30 días, aunque el grupo 1:1:1 presenta mejor hemostasia y menor mortalidad por exanguinación en las primeras 24 horas[12].

7. COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN MASIVA

La mayoría de complicaciones atribuidas a la transfusión masiva en realidad son debidas al daño tisular secundario a la hipoperfusión.

Una redistribución vascular inadecuada del paciente y una insuficiente perfusión tisular promueven, no solo la liberación de substancias procoagulantes tisulares que pueden desencadenar una Coagulopatía de consumo, sino que abocan a una acidosis láctica, y afectación de la función miocárdica.

7.1. Trastornos del potasio (K)

Durante al almacenamiento de los hematíes se produce una disfunción de la bomba Na / K y también una lisis progresiva de hematíes. Estos dos hechos pueden comportar un incremento de la concentración de K plasmático en los receptores de transfusión masiva.

En individuos sanos el riesgo esta minimizado por:

- Los hematíes restablecen la bomba Na/ K inmediatamente después de la transfusión
- En pacientes con función renal conservada se elimina el exceso de K
- Mediante la metabolización del citrato se produce un exceso de bicarbonato que produce una alcalosis que causa una reducción del exceso de K

En transfusión masiva puede aparecer hiperpotasemia en transfusiones rápidas, en receptores con shock severo y disfunción renal y en receptores con isquemia tisular y/o necrosis muscular extensa. En niños el riesgo de presentar hiperpotasemia es muy superior a los adultos.

La hiperpotasemia puede causar arritmia cardíaca y contribuir a fallo renal y acidosis severa. Niveles superiores a 10mEq/L se asocian a cambios electrocardiográficos y fibrilación auricular.

En algunos países ya existe comercializado filtros especiales para la absorción del potasio libre en las unidades de concentrado de hematíes.

7.2. Trastornos del Calcio iónico (Ca)

La función del citrato utilizado como coagulante en la sangre transfundida es quelar el calcio y servir como base metabólica que consume hidrógeno y genera bicarbonato. El hígado de individuos sanos metaboliza rápidamente el citrato siendo el producto final el bicarbonato. En transfusiones masivas, se alteran los mecanismos homeostáticos y de forma eventual pueden producirse alcalosis metabólica y reducción del calcio.

En individuos con insuficiencia renal o hepática previa, así como en niños, este citrato puede producir toxicidad severa con descensos importantes del calcio iónico.

Las manifestaciones clínicas por reducción del calcio incluyen cefaleas, parestesias periorales, contracciones musculares, temblores, fallo ventricular izquierdo transitorio, disminución del rendimiento cardiaco y prolongación del intervalo Q-T y el segmento ST y depresión de la onda T en el electrocardiograma. Niveles inferiores a 60 mg/ml pueden producir fibrilación ventricular irreversible. Ante sospecha de hipocalcemia debe administrarse Gluconato Ca 10% 2ml por unidad de sangre.

En la valoración del riesgo de hipocalcemia debe incluirse: el componente sanguíneo administrado, la velocidad de infusión, la velocidad de eliminación del citrato (función renal), presencia de hipotensión y shock, función hepática y nivel de alcalosis, así como la hipotermia que aumenta los efectos adversos de la hipocalcemia en la función cardiaca.

7.3. Trastornos del equilibrio acido-base

Producidas por los electrolitos que se utilizan en las soluciones de reposición. El pH de las unidades de hematies disminuye progresivamente durante su almacenamiento, pero no se ha confirmado que la transfusión produzca acidosis metabólica aun en enfermos con hipotensión severa y acidosis metabólica.

Más frecuentemente se asocia a alcalosis metabólica como complicación de la metabolización del citrato.

7.4. Hipotermia

La hipotermia es un factor significativo en las transfusiones masivas. La infusión rápida de grandes cantidades de sangre almacenada a 4ºC puede provocar hipotermia que se ve agravada por exposición a un ambiente frío y a la administración de anestésicos.

8. AGENTES FARMACOLÓGICOS

8.1. Drogas antifibrinolíticas

Las revisiones sistemáticas no han podido demostrar la eficacia de los antifibrinolíticos en el manejo de la hemorragia masiva, aunque su uso se aconseja cuando se identifica un incremento de la fibrinólisis.

El ácido Tranexámico inhibe la activación del Plasminógeno.

Los resultados del estudio controlado CRASH-2[13], apoyan su uso a dosis de 1 g. intravenoso (infusión en 10 minutos) y posteriormente 1 g cada 8 h. Su utilización debe valorarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicada en casos de hemorragia subaracnoidea.

La administración del ácido Tranexámico debe realizarse lo antes posible y siempre antes de las 3 h. Un reciente estudio ha demostrado que la eficacia del fármaco disminuye un 10 % cada 15 minutos que pasan desde el momento del traumatismo.

Un reciente metanálisis analiza el uso de Ácido Tranexámico en cirugía ortopédica mayor y llega a la conclusión que reduce significativamente los requerimientos transfusionales sin incremento del riesgo trombótico.

El Documento español de consenso[14] recomienda su uso en hemorragia secundaria a politraumatismos con un grado de evidencia 1B.

La Aprotinina es un inhibidor de la serina proteas. Su uso reduce el sangrado en cirugía cardiaca, cirugía vascular y trasplante hepático. En dosis bajas es un inhibidor de la plasmina. Estudios recientes han mostrado problemas importantes relacionados con su seguridad. Las diferentes guías clínicas de manejo de la hemorragia masiva no recomiendan su uso.

8.2. Desmopresina

La Desmopresina tiene un efecto vasoconstrictor, incrementa los niveles de factor von Willebrand y mejora el funcionalismo plaquetar.

No hay evidencia científica que recomiende su uso rutinario en el manejo de la hemorragia masiva.

Probablemente su administración está justificada en casos de hemorragia microvascular refractaria en pacientes con antecedentes de haber recibido tratamiento con fármacos antiagragantes plaquetares, como el ácido acetil salicílico.

8.3. Factor VIIa

Inicialmente descrito como "Agente universal hemostático". Se ha utilizado en casos de hemorragia masiva que no responde a la terapia convencional. Revisiones recientes han demostrado alto riesgo de complicaciones trombóticas, especialmente arteriales.

No se recomienda su uso fuera de las indicaciones aprobadas, aunque algunos Hospitales incluyen su administración en situaciones extremas, en estos casos es importante recordar que para garantizar su eficacia, antes de su administración se han de conseguir los siguientes parámetros en el paciente:

- Corrección de la acidosis
- Corrección de la hipotermia
- Fibrinógeno > 1,5 g/L
- Plaquetas > 50.000 / mm^3
- Hematocrito > 24%

8.4. Complejo protrombínico

El Complejo protrombínico contiene un concentrado de cuatro factores de la coagulación, factor II, VII, IX i X. Su indicación principal es el tratamiento urgente de hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes tipo antivitamina-K.

Aunque no existe evidencia científica que lo apoye, también se ha administrado complejo protrombínico en otras situaciones:

- Reversión urgente de los efectos de los nuevos anticoagulantes orales
- En caso de hemorragia masiva, cuando el tromboelastograma muestra una curva sugestiva de disminución de los factores de coagulación.

El Documento de consenso español sugiere su administración para disminuir el sangrado en pacientes no tratados con antivitaminas K que presenten coagulopatía en el contexto de politraumatismo o hemorragia periquirúrgica, con un grado de evidencia muy bajo (2C).

Si se administra concentrado de complejo protrombínico en pacientes con hemorragia grave y no tratados con antivitaminas K, se debe valorar iniciar tromboprofilaxis una vez controlado el sangrado.

9. PRINCIPALES GUÍAS CLÍNICAS

- British Committee for Standarts in Haematology. Guidelines on the management of massive blod loss[15].
- Blood Transfusion and the anesthetist: management of massive haemorrage. Association of Anesthetist of Great Britain and Ireland[16].
- The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition[4].
- Patient Blood management Guidelines. Critical Bleeding Massive Transfusion[6].

- Documento multidisciplinar de consenso sobre manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS)[17].
- A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. British Committee for Standards in Haematology, 2015[1]

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt BJ, Allard S, Keeling D et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. British Journal of Haematology 2015; 170: 788-803

2. Committee on Trauma, American College of Surgeons. Advanced trauma life support for doctors–student course manual. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2008

3. Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: the role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. Expert Review of Haematology 2012;5: 211-218

4. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical Care 2019; 23-98

5. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high dose fact or VIIa in hypothermic and acidotic patients. Trauma 2003; 55: 886-891

6. Patient Blood Management Guidelines. Critical bleeding massive transfusion. National Blood Authority. Australia. 2011

7. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(4): 687-695

8. Vamvakas EF. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of “old” (versus “fresh”) red blood cells: are we at equipoise? Transfusion 2010; 50: 600-610

9. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? Transfusion 2009; 19: 1384-1394

10. Johansson PI, Stensballe S. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets--a review of the current literature. Transfusion 2010; 50: 701-710

11. MacQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: A systematic review. Transfusion Medicine Reviews 2015; 29: 127-137

12. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1vs 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. JAMA 2015; 313: 471-482

13. The CRASH-2 collaborators. Effects off Tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized placebo-control trial. Lancet 2010; 376:23-32

14. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M et al. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville document”. Blood Transfusion 2013; 11: 585-610

15. British Committee for Standarts in Haematology. Stainsby D, Maclennan S, Thomas d, isoac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. British journal of Haematology 2006, 135.634-41

16. Thomas D, Wee M, Clyburn P et al. Blood Transfusion and the anesthetist: management of massive haemorrage. Anasthesia 2010; 65: 1153-1161

17. J.V. Llau, F.J. Acosta, G. Escolar et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). Medicina Intensiva 2015; 39(8): 483-504

Otros artículos relacionados con el tema

1. Cortes A. Medicina Transfusional en condiciones de Trauma. Parte II Transfusión masiva. Colombia Medica 28, 1997:188-99

2. Stainsby S, Mac Lennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss. A templade guideline. British Journal of anaesthesia 2000; 85 (3):487-91

3. Wendy n. massive blood transfusion in the elective surgical setting. Transfusion and apheresis science. 2002 Aug, 27 (1). 83-92

4. Vasief SN, Knudsen NW, Neligan PJ, Sebastian MW. Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma patients. Trauma 2002 Aug; 53 (2) : 291-5

5. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. Trombosis Research October 2002, 107 (1): 519-22

6. García Caballero M, Villagrasa E, Martínez Moreno JM. Guías para la reposición de las perdidas sanguíneas en cirugía abdominal de urgencia. Cirugía Esp 2003; 74 (2) . 62-8

7. O'Coonel N, Perry D, Hodgson A, Laffan M, Smith O. recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrage. Transfusion 2003 Dec; 43 (12) 1711-16

8. Urbina A, Peñuela O. Transfusión de sangre almacenada, efectos colaterales. Universidad nacional de Colombia. Revista de la facultad de Medicina 2003; 51 (2) : 103-8

9. N.Engl. J. Med. Safe study investigators. A comparison of albumina and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. 2004; 317.235-40

10. Hardy J, Moerloose P, Samama M. Massive Transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Canadian J. Anesth. 2004, 51-4: 293-310

11. Kakouti K, Wijeysundera D, Yau T, Abdelnaem E, . the independent association of massive blood transfusion with mortality in cardiac surgery. Transfusion 2004 October, 44 (10): 1453-62

12. Masashi Nakagawa, masuo Kubota, izumi Endo. Use of a K+ adsorption filter for the massive transfusion of irradiet red blood cells in a child. Canadian Journal of Anesthesia 2004, 51: 639-640

13. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients. Time for a change? Vox Sanguinis 2005, 89. 92-6

14. Hardy JF, Moerloose P, Samama CH. Vox sang. 2005 Oct; 89 (3) 123-7

15. O' Farrell R, Karkouti. Predicting massive blood loss in cardiac surgery. Can J.Anesth. 2005; 52: A22

16. Beberley J. Hunt. Bleeding associated with Trauma and Surgery. Practical transfusion medicine (2º ed.) 2005 : 86-96

17. KetchumL, Hess JR, Hippata S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma. J Trauma 2006, 60: 551-8

18. Hardcastle TC. Complications of massive transfusion in trauma patients. 2006 ISBT Science Series 1 81) : 180-184

19. Mc Cluskey SA, Karkouty K, Wijeysundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, Grant D, Levy G. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. Liver transpl. 2006 Nov; 12 (11) : 1584-93

20. Karkouti K, O'Farrell R,. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. Can J. anesth 2006; 53 (8) : 781-94

21. Kozek-Langenecker. Management of massive operative blood loss. Minerva Anestesiol. 2007; 73:401-15

22. Arsenijevic L, Gojnic m, filimonovic D, Popovic N, Dugalic V. postoperative complications- massive transfusions in radical malignant gynecological surgeries. Eur J gynaecol Oncol 2007, 28 (2): 125-7

23. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, Hubmayr RD, Gajic O. Fresh- frozen plasma and platelet transfusion are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. Chest. 2007 May; 131 (5): 1308-14

24. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Street A, Bailey M. Massive blood transfusion and trauma resuscitation. Injury. 2007 Jun 16

25. Johansson PI. The Blood Bank . from provider to partner in treatment of massively bleeding patients. Transfusion 2007 ,47 : s2, 176S-181S

26. Johansson PI , Stenballe , Rosenberg I, Transfusion 2007; 47 (4): 593-8

27. Johansoon PI. Treatment of massively bleeding patients: introducing real-time monitoring, transfusion packages and thrombelastography. Vox Sanguinis ISBT Science Series 2007 (2): 159-167

28. Hardy JF. Coagulopathy of massive transfusion: pathophysiology and monitoring. Vox Sanguinis. ISBT Science Series 2007 (2) 168-77

29. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Critical Care 2016; 20: 100

30. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D et al. Guidelines on the management of massive blood loss. British Journal of Haematology 2006; 135: 634-641

31. Johansson PI, Stensballe J Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literatura. Transfusion 2010; 50: 701-710

32. Huang F1, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopaedic surgery: a meta-analysis. J Surg Res. 2014 Jan;186(1):318-27.

33. Aneel Bhangu a, Dmitri Nepogodiev a, Heidi Doughty b, Douglas M. Bowley. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. Injury, Int. J. Care Injured 44 (2013) 1693–1699

34. B.J. Hunt, S. Allard, D. Keeling et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. British Journal of Haematology 2015;

35. A. Gayet-Ageron, D. Prieto-Merino, K. Ker et al. Antifibrinolytic Trials C: Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. Lancet 2018, 391 (10116):125-132.

36. D. R. Saphn, B. Bouillon, V. Cemy et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical Care 2019; 23: 98

LA TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE CON ANTICUERPOS IRREGULARES POSITIVOS

Dra. Virginia Callao Molina
Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana

ÍNDICE

1. Objetivo.
2. Introducción.
3. Consideraciones generales.
   - 3.1. Los grupos sanguíneos eritrocitarios.
   - 3.2. Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios.
   - 3.3. Pruebas pre-transfusionales.
4. Aloanticuerpos eritrocitarios.
   - 4.1. Significado clínico de los aloanticuerpos.
   - 4.2. Estudio de anticuerpos irregulares.
   - 4.3. Interpretación de los resultados serológicos.
5. Actitud transfusional ante la existencia aloanticuerpos eritrocitarios.
   - 5.1. Anticuerpos clínicamente significativos.
   - 5.2. Anticuerpos de significado clínico cuestionable.
   - 5.3. Anticuerpos “HTLA”.
   - 5.4. Anticuerpos frente a antígenos de baja frecuencia.
   - 5.5. Anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia, potencialmente significativos.
6. Bibliografía.

LA TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE CON ANTICUERPOS IRREGULARES POSITIVOS

1. OBJETIVO

El objetivo principal de este capítulo es conocer **cómo afrontar la transfusión de hematíes en un paciente que presenta un estudio de anticuerpos irregulares** (AI) **positivo**, sobre todo en casos de problemas complejos.

El alumno, al finalizar el capítulo deberá ser capaz de:

- Saber detectar e identificar los posibles AI en un receptor.
- Conocer como seleccionar las unidades de hematíes adecuadas para el paciente Se realizará un repaso teórico y después se expondrán diferentes ejemplos.

2. INTRODUCCIÓN

La transfusión de hematíes es una terapéutica eficaz en determinados pacientes que necesitan mantener o aumentar el transporte de oxígeno a los tejidos, es decir que presentan **anemia**, ya sea aguda (habitualmente relacionada con un cuadro hemorrágico agudo) o crónica (en estos casos, la evaluación de la tolerancia al estado anémico es básica a la hora de la indicación transfusional).

Hoy en día, la transfusión presenta un **alto nivel de seguridad** debido a las innovaciones técnicas que se han ido incorporando progresivamente a las distintas fases de la elaboración, distribución y administración de los componentes.

En el momento del acto transfusional, la **seguridad** se apoya en tres pilares fundamentales:

- La **correcta indicación**, basada en una valoración del beneficio-riesgo.
- La selección del **componente idóneo.**
- La elección de una **dosis correcta.**

Sin embargo, la trasfusión de hematíes tiene sus **riesgos**. Estos riesgos se pueden clasificar en efectos adversos (relacionados con errores en cualquier punto de la cadena transfusional) o reacciones adversas (reacciones transfusionales), que son reacciones no esperadas que pueden aparecer durante la transfusión o en los días posteriores (agudos/crónicos) y que pueden tener o no una base inmunológica.

Las reacciones adversas de base inmunológica mas temidas, pero que pueden ser evitables, son las **reacciones hemolíticas post-transfusión**.

La mas grave es la **reacción hemolítica intravascular aguda**, habitualmente por **incompatibilidad ABO**, que está relacionada con una elevada morbi-mortalidad en el receptor, y cuya causa principal es el error humano. El método mas eficaz para su prevención se basa disponer de un procedimiento que permita garantizar la adecuada identificación del paciente, de las muestras pretransfusionales y de los componentes administrados. En raras ocasiones pueden deberse a la presencia de anticuerpos frente a antígenos de otros sistemas, fundamentalmente anti-Pp1pk, -Vel, y Kidd.

La mayoría de reacciones hemolíticas que no implican al sistema ABO, son de tipo **extravascular** y suelen estar relacionadas con anticuerpos de clase IgG, sobre todo frente a los sistemas Rh y Kell, que no activan el complemento. Pueden ser agudas o retardadas y no son tan graves como las intravasculares. En estos casos, la presencia en el receptor de aloanticuerpos eritrocitarios, al contactar con los hematíes incompatibles, pueden provocar una destrucción extravascular de los mismos con el resultado de una ineficacia transfusional y en ocasiones un proceso hemolítico moderado.

Para evitar estas reacciones, es imprescindible realizar **pruebas pre-transfusionales**, que tienen como objetivo fundamental conseguir administrar al paciente las unidades de hematíes mas adecuadas. Esta pruebas se basan básicamente en :

- Determinar el **grupo sanguíneo ABO y Rh del receptor y del donante.**
- Descartar la presencia **de anticuerpos irregulares** en el plasma del receptor. En el caso de que se detecten, es imprescindible su identificación.
- Seleccionar los hematíes correctos y realizar **pruebas de compatibilidad**.

Por tanto, ante un paciente candidato a una transfusión de hematíes, en el que se detecta la presencia de anticuerpos irregulares, hemos de plantear una **estrategia** basada en dos etapas:

- **Identificación y evaluación de los anticuerpos eritrocitarios**

Para ello debemos conocer cuales son los anticuerpos clínicamente significativos y cuales son los métodos disponibles para su identificación.

No hay que olvidar que en algunas ocasiones, la positividad del escrutinio de anticuerpos irregulares no se debe a la presencia de anticuerpos si no a interferencias con otras sustancias.

- **Selección de unidades de hematíes compatibles**

Una vez identificado el anticuerpo/anticuerpos, debemos ser capaces de seleccionar las unidades de hematíes idóneas para la transfusión del paciente.

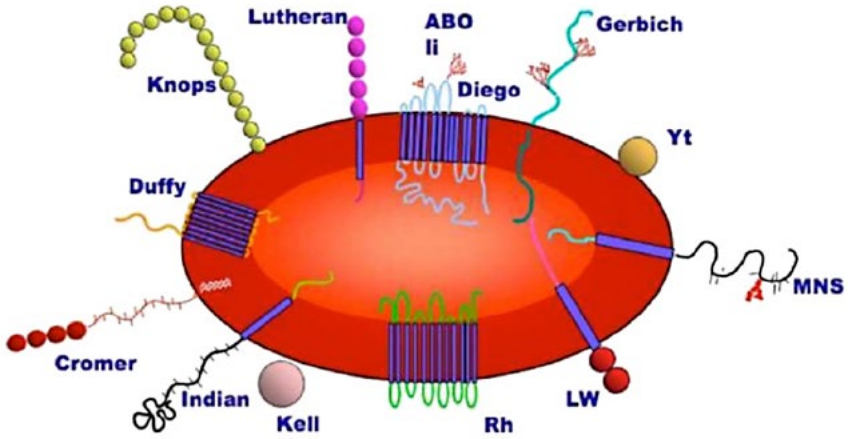
3. CONSIDERACIONES GENERALES

3.1. Los grupos sanguíneos eritrocitarios[1]

Los grupos sanguíneos eritrocitarios se definen por la presencia de estructuras de diversa naturaleza (proteínas, carbohidratos, glicoproteínas o glicolípidos) y con diferentes funciones (muchas de ellas desconocidas) (ver Tabla 1), que se encuentran en la membrana de los hematíes (ver Figura 1). Estas estructuras son productos directos o indirectos de la actividad de determinados genes y se transmiten generalmente por caracteres codominantes (siguiendo las leyes de Mendel), es decir se expresan tanto en individuos homocigotos como heterocigotos.

Se denomina **genotipo** a la suma de los genes heredados y **fenotipo**, al conjunto de caracteres que se expresan en un determinado individuo.

FIGURA 1. Diferentes estructuras de los grupos sanguíneos eritrocitarios



Algunas de estas sustancias están presentes también en la superficie de otras células y tejidos.

Además de los conocidos sistemas ABO y Rh, existen muchos otros antígenos en la membrana de los hematíes.

La ISBT (International Society of Blood Transfusion) reconoce la existencia de más de 350 antígenos pertenecientes a alguno de los 36 sistemas de grupos sanguíneos humanos genéticamente bien definidos, a las colecciones y a las series de antígenos de alta y baja incidencia.

Habitualmente un individuo tiene el mismo grupo sanguíneo durante toda su vida, pero en algunas raras ocasiones éste puede variar (en el contexto de infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes o trasplante de médula ósea).

Algunos grupos sanguíneos se asocian a la aparición de enfermedades hereditarias: por ejemplo, la carencia del antígeno Kell se asocia al Sdr. Mc Leod.

Ciertos grupos sanguíneos pueden afectar a la susceptibilidad para determinadas infecciones (por ejemplo, la carencia de los antígenos Duffy se relaciona con resistencia a la infección por plasmodium vivax, por lo que debido presumiblemente a un proceso de selección natural, la presencia de este antígeno es menor en grupos étnicos procedentes de áreas de alta incidencia de malaria).

TABLA 1. Sistemas de grupo sanguíneo, estructura y función

No.	SISTEMAS	ESTRUCTURAS	FUNCIÓN
001	ABO	Carbohidratos	Desconocida
002	MNS	Glicoforina A y B	Desconocida
003	P	Carbohidratos	Desconocida
004	Rh	Polipéptidos Rh	Transportadores?
005	Lutheran	Superfamilia de las Ig	Receptor de lamininas
006	Kell	Glicoproteína	Endopeptidasa?
007	Lewis	Carbohidratos	Ligando (s-Le^x)
008	Duffy	DARC	Receptor de citocinas
009	Kidd	Glicoproteína	Transporte de urea
010	Diego	Banda 3	Intercambio de aniones
011	Cartwirg	Acetilcolinesterasa	Desconocida en los hematíes
012	Xg	Glicoproteína (CD99)	Receptor
013	Scianna	Glicoproteína	Desconocida
014	Dombrock	Glicoproteína	Desconocida
015	Colton	Acuaporina-1	Canales de agua
016	LW	Superfamilia de las Ig (ICAM-4)	Ligango de integrinas CD11/CD18
017	Chido/Rodger	Complemento C4A/C4B	Componentes del complemento
018	H	Carbohidratos	Desconocida
019	Kx	Polipéptido	Transporte?
020	Gerbich	Glicoforina C/D	Esqueléticas de membrana
021	Cromer	DAF	Regulador del complemento
022	Knops	CR1	Receptor del complemento
023	Indian	CD44	Receptor del hialuronato
024	Ok	Superfamilia de las Ig (CD147)	Receptor
025	RAPH	Desconocida	Desconocida

3.2. Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios[2]

La aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios es uno de los riesgos asociados a la **gestación**, al **trasplante de progenitores** y a la **transfusión** de componentes sanguíneos.

Las estructuras de los grupos sanguíneos actúan como **antígenos extraños** cuando se enfrentan al sistema inmune de otro organismo, pudiendo ocasionar el desarrollo de **aloanticuerpos eritrocitarios**, que reconocen dichos antígenos.

Se sabe que la posibilidad de aloinmunización depende de factores relacionados con el receptor, tanto genéticos como adquiridos, de la dosis y de la vía de administración del componente sanguíneo y de la inmunogenicidad del antígeno, sin embargo, el mecanismo exacto no está bien establecido[3].

Cuando se transfunden hematíes alogénicos, algunos de ellos se fragmentan a su paso por el bazo y liberan proteínas de la membrana al torrente circulatorio. Estos antígenos son presentados al sistema inmune por células presentadoras de antígeno (en caso de respuesta inmune primaria) o por linfocitos B (en caso de respuesta inmune secundaria).

Los aloanticuerpos eritrocitarios pueden ser **naturales**, es decir, que aparentemente no necesitan un estímulo previo para su aparición (los mas conocidos son los del sistema ABO y otros como anti-H del fenotipo Bombay y anti-PP1Pk del fenotipo p) e **irregulares** (para cuya aparición se requiere de un contacto previo del sistema inmune con el antígeno extraño, es decir, una aloinmunización).

En ocasiones, tras una disfunción del sistema inmune, aparecen anticuerpos que reconocen antígenos eritrocitarios propios: se denominan **autoanticuerpos**.

La incidencia de aloanticuerpos eritrocitarios en la población caucásica sana es de aproximadamente 2%-4%. Este índice aumenta en grupos de pacientes con alto índice transfusional: por ejemplo, en pacientes talasémicos la frecuencia llega al 10% y en aquellos diagnosticados de drepanocitosis, síndromes mielodisplásicos y otras patologías, la frecuencia puede llegar hasta el 60%.

Se sabe que los pacientes diagnosticados de Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) tienen alto riesgo de aloinmunización (hasta 20%) y que en general, los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen mayor riesgo de desarrollar anticuerpos contra antígenos raros o múltiples anticuerpos.

Por otra parte, está demostrado que algunos pacientes, tras una aloinmunización, desarrollan autoanticuerpos de forma transitoria, en algunos casos con cuadro hemolítico asociado.

En la transfusión de hematíes, decimos que un anticuerpo es clínicamente significativo cuando puede destruir los hematíes portadores del correspondiente antígeno, o contribuir a la destrucción de los mismos. En la EHFRN, cuando el feto y/o el recién nacido han requerido transfusión[4].

Se ha comprobado que la aparición de aloanticuerpos clínicamente significativos tiene lugar durante las 10 primeras transfusiones y que está más relacionado con diferencias individuales que con el nº de unidades de hematíes transfundidos.

Por otro lado se sabe que los anticuerpos eritrocitarios tienden a “desaparecer” con el paso del tiempo (en realidad lo que sucede es que se reducen sus niveles en plasma hasta hacerse indetectables con las técnica que se utilizan habitualmente): el 30-35% no son detectables al año de su aparición (siempre que no haya habido nuevo contacto con el antígeno) y el 50% desparecen después de 10 años. Los anticuerpos que desaparecen con mayor frecuencia son anti-Jk(a), anti-C y anti-e, por lo que son los que mayor riesgo tienen de estar relacionados con la aparición de una enfermedad hemolítica retardada ante una nueva transfusión[5].

Los anticuerpos eritrocitarios detectados con mayor frecuencia están dirigidos contra los antígenos del sistema Rh (55% excluyendo al antígeno D), sistema Kell (29.4%) y Duffy (7.5%).

En los pacientes que presentan mezclas de anticuerpos, los anticuerpos más frecuentemente implicados son anti-E y anti-Kell.

3.3. Pruebas pre-transfusionales

Son las pruebas de laboratorio que se deben realizar previamente a la transfusión de componentes sanguíneos.

En caso de la transfusión de hematíes, la normativa vigente obliga a la realización de las siguientes pruebas[6]:

3.3.1. Pruebas en la unidad de hematíes

- Confirmación ABO-Rh(D)

3.3.2. Pruebas en el receptor

- Determinación de grupo ABO y Rh(D)
- Determinación de anticuerpos irregulares:
  – Los métodos empleados deben garantizar la detección y la identificación de anticuerpos clínicamente significativos (debe incluir una incubación a 37ºC y una prueba de antiglobulina)
  – En pacientes con detección previa de anticuerpos clínicamente significativos se realizarán pruebas complementarias que permitan identificar anticuerpos adicionales.

3.3.3. Pruebas de compatibilidad

- Las pruebas de compatibilidad entre receptor y donante se realizarán siempre que se trate de transfusiones de sangre o componentes sanguíneos en los que estén presentes hematíes.
- En las pruebas de compatibilidad se emplearán pruebas para detectar la incompatibilidad ABO y anticuerpos clínicamente significativos frente a antígenos eritrocitarios.
- Se realizará prueba cruzada en antiglobulina entre el plasma o el suero del receptor y los hematíes del donante siempre que el receptor sea portador de anticuerpos irregulares eritrocitarios.
- En ausencia de anticuerpos irregulares eritrocitarios en la muestra y en los registros históricos, se puede sustituir la prueba cruzada por la prueba de tipaje y escrutinio de anticuerpos irregulares y una prueba de compatibilidad ABO.

Cuando se detecta un SCR positivo, existen varios caminos a seguir y cada laboratorio debe tener una política de trabajo.

Es importante disponer de un procedimiento sistemático para asignar especificidades y para excluir la presencia de anticuerpos adicionales.

Las situaciones que suelen ocasionar problemas en el momento de la realización de las pruebas pretransfusionales se relacionan con la sospecha de mezclas de anticuerpos o de anticuerpos contra antígenos de alta incidencia, con o sin anticuerpos añadidos.

Además, en los últimos años ha surgido una nueva problemática relacionada con la uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de pacientes con enfermedades onco-hematológicas, debido a su reactividad con los eritrocitos, lo que ha obligado a disponer de técnicas para evitar su interferencia en las pruebas pretransfusionales.

4. ALOANTICUERPOS ERITROCITARIOS

4.1. Significado clínico de los aloanticuerpos[7]

La presencia de aloanticuerpos en un paciente puede tener repercusión clínica a diferentes niveles:

- En el **receptor**: riesgo de hemólisis eritrocitaria post-transfusional, en el caso en el que se transfundan hematíes que presenten el antígeno diana, o bien plasma con anticuerpos contra antíge-

nos eritrocitarios del receptor. El tipo, grado y severidad de la hemólisis dependerá de las características del anticuerpo (desde hemólisis masiva en pocas horas hasta disminución de la supervivencia eritrocitaria en unos días), de las características del antígeno y de la capacidad inmune del receptor:

- En la **gestante**: riesgo de aparición de enfermedad hemolítica del feto y recién nacido.

Por tanto, la detección e identificación de dichos aloanticuerpos irregulares en el suero/plasma de donantes, gestantes y receptores, es imprescindible para poder seleccionar el componente sanguíneo adecuado, evitando la destrucción de los hematíes transfundidos y propios así como para la prevención de la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN).

El estudio de la presencia de autoanticuerpos tiene un valor diagnóstico en la valoración de determinadas patologías, sobre todo de base inmune.

Por otra parte, la presencia de autoanticuerpos en el plasma de un paciente puede interferir con la realización de las pruebas pre-transfusionales, siendo imprescindible en estos casos utilizar técnicas que nos permitan descartar la presencia de aloanticuerpos ocultos bajo el autoanticuerpo (adsorción).

El **significado clínico de los aloanticuerpos** se mide valorando los siguientes parámetros:

- **Clase y subclase** de inmunoglobulina: las subclases IgG1 y 3 están mas relacionadas con los procesos hemolíticos graves.
- **Tamaño** del anticuerpo: los anticuerpos de tipo IgM no se relacionan con la EHFRN.
- Desarrollo de los **antígenos en el feto**: existen sistemas antigénicos que al no estar bien desarrollados en el feto, no se relacionan con la aparición de EHFRN (ej: Lewis, Sda, Ch/rg, AnWj).
- **Rango térmico**: únicamente tendrán significación clínica los anticuerpos que sean capaces de reaccionar a una temperatura de 37ºC (ver Figura 2).
- **Antígenos diana**: los anticuerpos dirigidos contra antígenos de estructura proteica suelen tener mayor repercusión clínica que los que reconocen antígenos de estructura glúcidica (con la excepción de los anticuerpos del sistema ABO).
- Capacidad de estimular al **complemento**: esta característica determina la capacidad del anticuerpo para producir hemólisis, tanto extravascular como intravascular.

4.2. Estudio de anticuerpos irregulares

Los anticuerpos irregulares detectados en las pruebas pretransfusionales deben ser correctamente identificados, con el fin de seleccionar unidades de hematíes carentes del antígeno diana.

Cuando el escrutinio de anticuerpos es positivo, se debe continuar con la investigación, enfrentando el plasma del paciente a un panel amplio de células, en las que estén representadas los antígenos correspondientes a la amplia mayoría de anticuerpos clínicamente significativos.

TABLA 2. Factores que determinan la hemólisis inmune

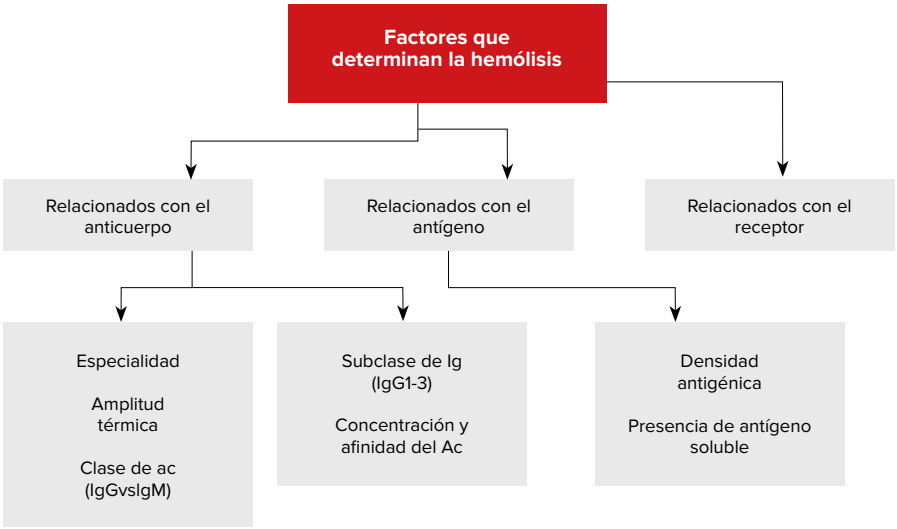
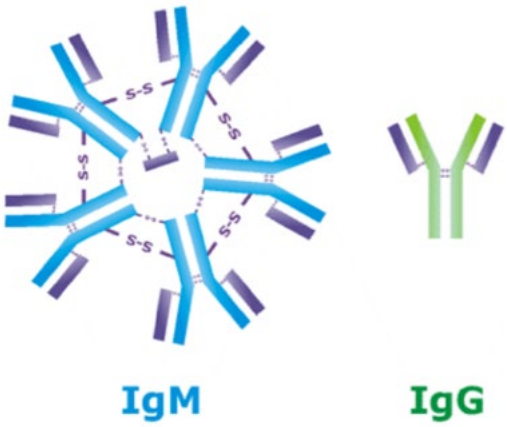


FIGURA 2. Diferentes clases de inmunoglobulinas



Las valoración de las reacciones a diferentes temperaturas, en distintas soluciones (salina, albúmina...) o en diferentes técnicas (Liss/Coombs, enzimas), junto con los patrones de aglutinación diferencial frente a una batería de hematíes de distintos fenotipos, complementado con técnicas de adsorción y elución, permiten la identificación de dichos anticuerpos irregulares.

4.2.1. Historia médica

Es útil conocer el diagnóstico clínico, nº de gestaciones, antecedentes de transfusión y tratamiento farmacológico del paciente.

4.2.2. Historia transfusional

Además de conocer antecedentes de transfusión, es muy útil revisar los registros anteriores, que nos aportan información sobre posibles problemas inmuno-hematológicos y/o reacciones adversas a la transfusión.

4.2.3. Muestra necesaria

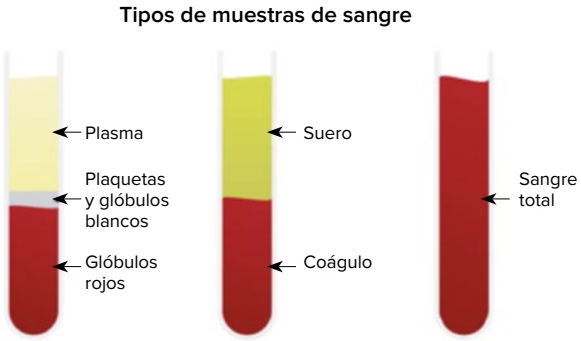
En pacientes con antecedente reciente de transfusión y/o gestación la muestra debe ser extraída en las últimas **72 horas**.

Se puede utilizar tanto plasma como suero (ver Figura 3).

La utilización de **plasma** tiene ventajas sobre la utilización de suero:

- Menor riesgo de aparición de coágulos de fibrina.
- Se evitan los falsos positivos por fijación del complemento por anticuerpos fríos.

FIGURA 3. Diferencias entre muestras de suero y plasma



4.2.4. Hematíes reactivo

Un anticuerpo puede ser detectado si en los hematíes empleados en el cribado está presente el antígeno diana.

- Deben estar representados cómo mínimo los antígenos de los sistemas Rh, Kell, Jk, Fy, MNSs, Le, Lu, P1.
- Los antígenos de los sistemas Rh (sobre todo el antígeno c), Fy, Jk, y MNSs tienen que estar representados de forma homocigota, ya que sus anticuerpos pueden tener efecto dosis.
- Para el estudio de identificación de AI, el panel debe contener al menos 8 o más muestras de donantes de grupo O con un fenotipo extenso conocido y debe permitir identificar un patrón característico de reactividad para la mayoría de aloanticuerpos significativos (ver Figura 4).

FIGURA 4. Panel para escrutinio de anticuerpos irregulares

4.2.5. Métodos serológicos[8]

Se pueden utilizar distintos métodos serológicos, en la mayoría de casos combinados, para conseguir la mayor sensibilidad y especificidad.

La investigación de anticuerpos irregulares debe incluir siempre **una técnica a 37ºC y una técnica de antiglobulina** con el objetivo de detectar el máximo número de anticuerpos clínicamente significativos.

La utilización de técnicas enzimáticas nos ayudará en el momento de la identificación.

Las técnicas utilizadas deben tener máxima sensibilidad para detectar títulos bajos de anticuerpos.

4.2.5.1. Método de tubo (fase líquida)

Es el método mas antiguo pero sigue vigente hoy en día (ver Figura 5).

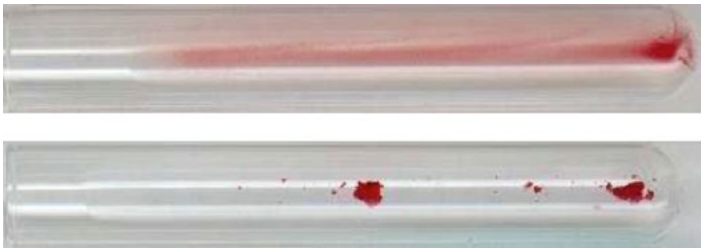
Ventajas:

- precio más bajo,
- es el que mejor se adapta a la realidad de la situación "in vivo" del paciente,
- se puede realizar a distintas fases y temperaturas (4ºC, 22ºC, 37ºC, y antiglobulina) de modo que permite el estudio de anticuerpos en las condiciones óptimas para su detección.

Inconvenientes:

- Requieren especial cuidado tanto en la fase de lavado como en el proceso de lectura.
- Requiere de una especialización del personal técnico, para evitar falsos resultados. No es adecuada para laboratorios en los que existe una gran rotación de los técnicos.

FIGURA 5. Método de tubo



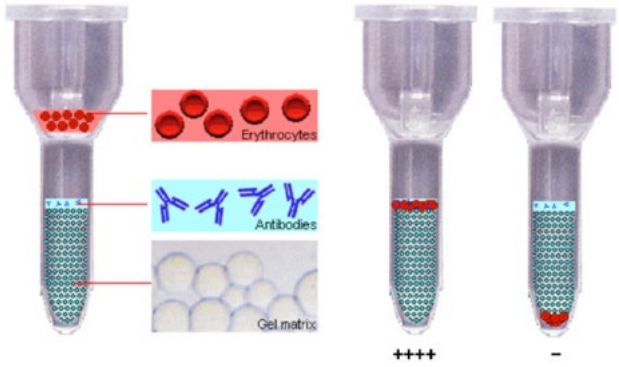
4.2.5.2. Método de microcolumna (tarjeta de gel)

Esta técnica fue puesta a punto por el Dr. Ives Lapierre en Lyon, en 1984 y posteriormente se ha generalizado hasta ser de uso habitual en la gran mayoría de laboratorios de Inmunohematología.

Fundamento:

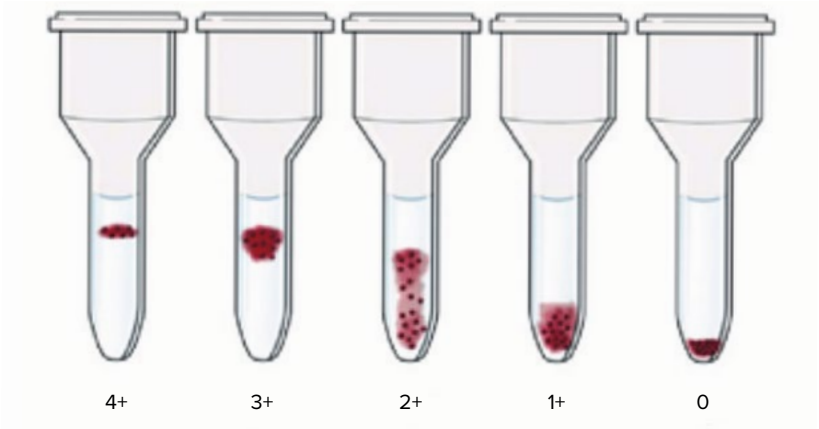
Se basa en la separación por tamaño de los eritrocitos aglutinados, mediante un proceso de centrifugación en un gel poroso (ver Figura 6). Los eritrocitos van perdiendo elasticidad en sus membranas, de forma que los aglutinados grandes quedan atrapados en la zona superior y los pequeños distribuidos a lo largo de la columna.

FIGURA 6. Principios del método de gel



Interpretación de resultados: La negatividad se valora por la ausencia de aglutinados en la microcolumna, es decir cuando todos los hematíes están en el fondo (ver Figura 7).

FIGURA 7. Interpretación de resultados con el método de gel



Ventajas:

- Método robusto, simple y fiable.
- Estandariza la lectura de la reacción antígeno-anticuerpo con facilidad y reproducibilidad.
- Estandariza el uso de reactivos, tiempos y lecturas, disminuyendo sustancialmente la influencia de la mano del operador.
- Posibilidad de automatización.

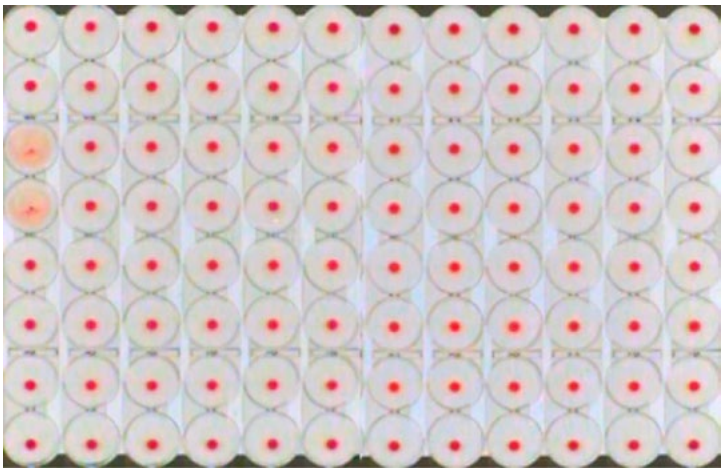
Inconvenientes:

- Elevada sensibilidad.
- Mayor coste.
- Requiere de equipos específicos de trabajo.

4.2.5.3. Método de microplaca (fase sólida)

Los primeros ensayos de fase sólida mediante la adherencia de hematíes fueron aplicados por primera vez por Rachel y col en 1985. Lo que buscaban estos investigadores era un método alternativo al ELISA, RIA e IFA, que fuera superior en simplicidad de manipulación, interpretación y costes, sin perder sensibilidad y especificidad.

FIGURA 8. Método de microplaca



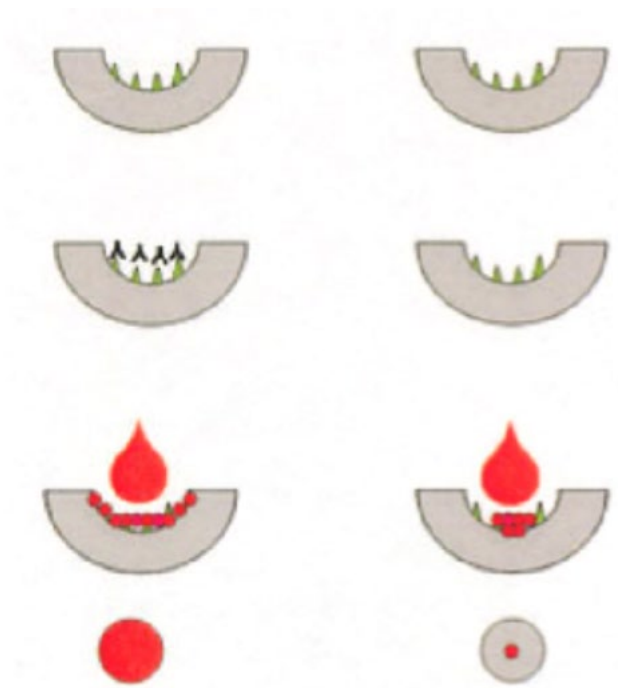
Principios de la tecnología de fase sólida (ver Figura 9):

- Los antígenos están unidos y desecados sobre la superficie de un pocillo (ver Figura 8).
- Se añade el plasma/suero junto a un potenciador.
- Los anticuerpos son capturados por los antígenos de membrana durante la incubación.

- Las inmunoglobulinas no unidas son eliminadas del pocillo mediante un lavado.
- Se añaden células indicadoras recubiertas de IgG que se unirán a las inmunoglobulinas capturadas.
- Una centrifugación revelará si las células indicadoras están unidas, determinando el resultado del test.

El test se basa en valor la **adhesión** y no la aglutinación como el resto de técnicas.

FIGURA 9. Tecnología de fase sólida



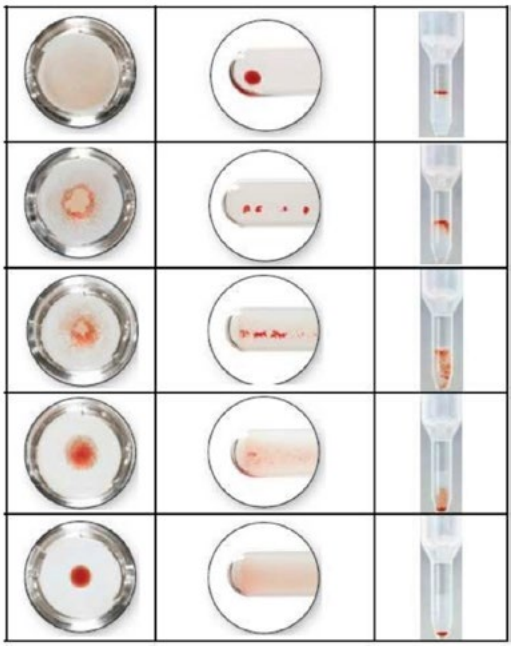
Ventajas:

- Elevada sensibilidad y especificidad.
- Facilidad de uso. Posibilidad de automatización.
- Elevada seguridad: la tecnología específica de IgG detecta claramente los anticuerpos significativos, las células de escrutinio tienen una elevada estabilidad y larga vida útil.
- Productividad: gran eficiencia en el laboratorio.

Inconvenientes:

- Coste.
- Elevada sensibilidad.
- Requiere de equipos específicos de trabajo.
- Requieren de una cuidadosa validación y una exhaustiva garantía de calidad *(Pole et al, 1996)*.

FIGURA 10. Interpretación de los diferentes métodos serológicos



Haywoods y su grupo[9] realizan una comparación entre las diferentes técnicas y consideran que la técnica de hemaglutinación en tubo es la que pierde el menor número de AI clínicamente significativos, frente a las técnicas de aglutinación en columna y adherencia en fase sólida.

Sin embargo estas tienen más ventajas, relacionadas con la reproducibilidad, la rapidez y la facilidad en la interpretación de resultados.

Shoenfeld[10] ha revisado las diferentes técnicas aplicables en IHM (tubo, aglutinación en columna, adherencia en fase sólida y eritromagnética) y los diferentes equipos automatizados que hay en el mercado y concluye que ningún método es inequívocamente superior al resto.

TABLA 3. Comparación entre los diferentes métodos de trabajo para el estudio de AI

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COMPLEJIDAD
TUBO GOLD STANDARD Rápida para ABO-D	43%	98,6%	14-19 pasos
FASE SOLIDA	97%	>94%	
COLUMNA	90-94%	>94%	8-12 pasos
MAGNETICA	83-90%	>94%	

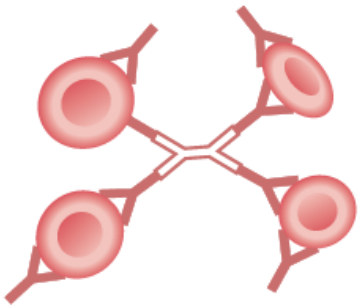
4.2.6. Técnicas básicas de trabajo

4.2.6.1. Técnica de antiglobulina

Es la técnica basada en el test de Coombs o de la antiglobulina humana

El test de Coombs o de la antiglobulina humana se desarrolló en el año 1945 (Coombs et al), con el fin de detectar los anticuerpos eritrocitarios incompletos.

FIGURA 11. Suero de Coombs



Aglutinación (prueba de Coombs indirecta positiva)

Se basa en la utilización de un anticuerpo anti-anticuerpo humano que permite detectar la aglutinación eritrocitaria basada en anticuerpos de clase IgG, incapaces de producir la aglutinación eritrocitaria por si solos (anticuerpos incompletos).

Actualmente existen diferentes reactivos de antiglobulina:

- **Poliespecífica**: detecta inmunoglobulinas y /o fracciones del complemento adheridas a la membrana de los hematíes.
- **Monoespecífica**: detecta una única proteína (IgG, C3, IgM, IgA...).

El test de Coombs es la base de 2 pruebas fundamentales en Inmunohematología:

- Prueba directa de antiglobulina o Test directo de Coombs.
- Prueba indirecta de antiglobulina o Test indirecto de Coombs.

4.2.6.1.1. Prueba directa de antiglobulina

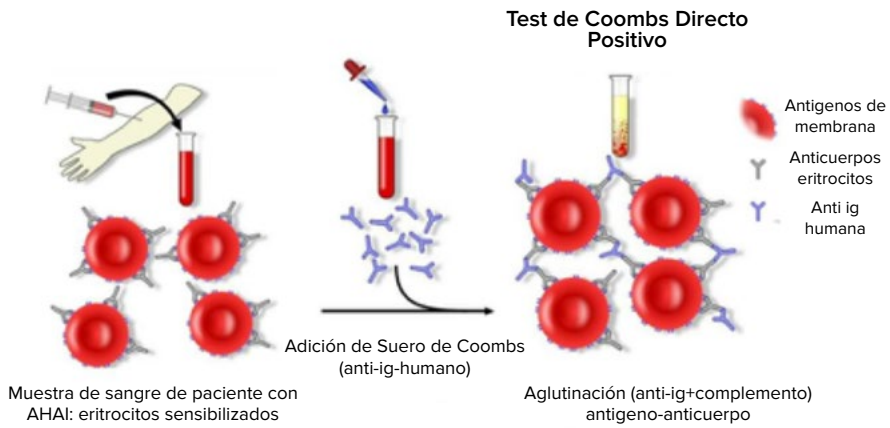
Objetivo: Estudio de la unión antígeno-anticuerpo "in vivo". Detectar la presencia de inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento adheridas "in vivo" a los hematíes.

Utilidad: Estudio de los procesos hemolíticos inmunes. Es una prueba diagnóstica.

Fundamento:

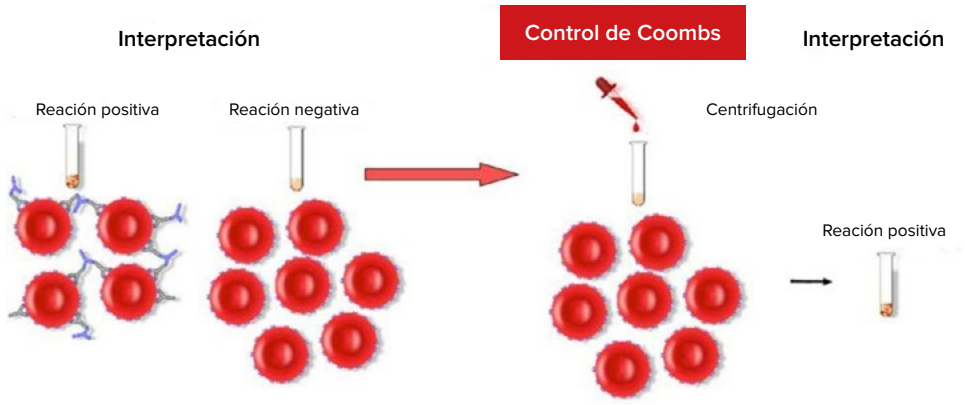
Método de tubo (ver Figura 12): obtener una muestra de hematíes, realizar varios lavados, añadir la antiglobulina humana, centrifugar y realizar la lectura (método de tubo).

FIGURA 12. Prueba directa de antiglobulina, en método de tubo



En el caso de que el resultado de la prueba sea negativo, se deben realizar un control utlizando hematíes sensibilizados con IgG (ver Figura 13). El resultado el control debe ser positivo (ver figura siguiente):

FIGURA 13. Prueba directa de antiglobulina. Control de Coombs



Método de gel (Figura 14): si se trabaja en tarjetas de gel-antiglobulina (ver Figura 14), únicamente se han de dispensar los hematíes y realizar la lectura tras una centrifugación.

Inicialmente se utiliza el reactivo poliespecífico. Si el test es positivo, se repite utilizando reactivos monoespecíficos, para valorar el tipo de proteína implicada.

FIGURA 14. Prueba directa de antiglobulina en tarjeta con reactivo monoespecífico (IgG)

4.2.6.1.2. Prueba indirecta de antiglobulina

Objetivo: estudio de la unión antígeno-anticuerpo tras incubación "in vitro".

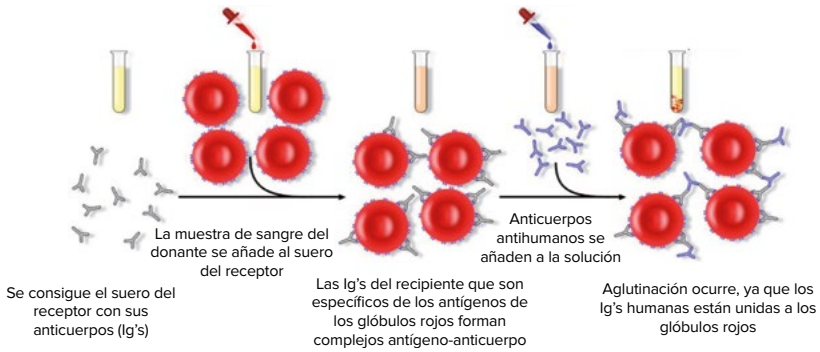
Utilidad: técnica básica para el trabajo en el laboratorio de IHM, ya que permite detectar la presencia de anticuerpos de clase IgG. Se utiliza tanto para el estudio de anticuerpos irregulares, el fenotipo eritrocitario y las pruebas cruzadas pretransfusionales.

Permite detectar > 95% de los anticuerpos importantes con escasos falsos positivos.

Fundamento:

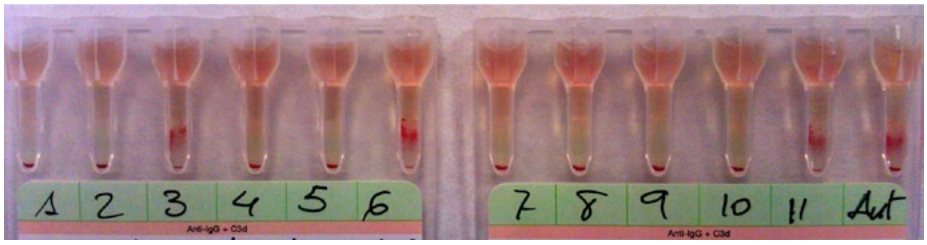
Método de tubo (ver Figura 15): se ponen en contacto anticuerpos y antígenos (varía según sea la prueba a realizar) y se realiza una incubación a 37ºC. Posteriormente se añade la antiglobulina, se centrifuga y se leen los resultados.

FIGURA 15. Prueba indirecta de antiglobulina como base de una prueba cruzada (método de tubo)



Método de gel (ver Figura 16): Utilizando una tarjeta de gel de antiglobulina poliespecífica, se añade una gota de hematíes y otra gota de plasma/reactivo comercial. Se incuba a 37ºC, se centrifuga y se lee el resultado.

FIGURA 16. Panel de identificación de anticuerpos, en tarjeta de gel-antiglobulina



4.2.6.2. Técnicas enzimáticas

Se basan en la utilización de enzimas (proteasas) añadidas a las técnicas básicas de trabajo. Las enzimas tienen la capacidad de potenciar la detección de determinados antígenos (Ej: Rh) y reducir la detección de algunos sistemas antigénicos (Duffy, MNS).

La enzimas mas utilizadas son la bromelina y la papaína.

Ventajas:

- Facilitan la detección de determinados anticuerpos.
- Aumentan la capacidad de adsorción de los hematíes.

Inconvenientes:

- Aumentan la reactividad de los anticuerpos fríos.
- Tiene un elevado ratio de falsos positivos.

Son muy útiles para la identificación de anticuerpos pero el alto índice de reacciones inespecíficas y de detección de anticuerpos sin importancia clínica no las hacen adecuadas para su uso en métodos de escrutinio.

4.2.6.3. Técnicas especiales para aumentar la reactividad[11]

- Variar la proporción plasma /hematíes, el tiempo de incubación y/o la temperatura.
- Seleccionar hematíes homocigotos para un antígeno.
- Utilizar potenciadores: LISS (solución de baja fuerza iónica), PEG (polietilenglicol).

4.2.6.4. Fenotipo eritrocitario

Es imprescindible realizar el fenotipo eritrocitario (estudio de los antígenos de los hematíes) para confirmar la sospecha de un aloanticuerpo frente a un determinado antígeno. El antígeno correspondiente al aloanticuerpo identificado debe estar ausente en los hematíes del paciente.

En el caso de que el paciente haya recibido una transfusión de hematíes reciente (en los últimos tres meses), hay que tener cuidado a la hora de interpretar estos resultados: únicamente se pueden valorar los resultados negativos.

En algunos casos se requiere la utilización de reactivos indirectos (que requieren de una técnica de antiglobulina) pudiendo dar resultados falsos positivos en pacientes con test directo de Coombs positivo.

4.2.6.5. Técnicas de adsorción[12]

Los anticuerpos de una muestra de suero o plasma pueden ser eliminados tras un proceso de adsorción, utilizando células portadoras del antígeno diana. Posteriormente estos anticuerpos pueden ser recogidos por técnicas de elución.

Las técnicas de adsorción son útiles en las siguientes situaciones:

1. Separación de múltiples anticuerpos presentes en una muestra.
2. Eliminar la actividad de autoanticuerpo presente en una muestra, para poder descartar la presencia de aloanticuerpos coexistentes.
3. Eliminar anticuerpos o deseados de una muestra, en la preparación de reactivos.
4. Confirmar la presencia de antígenos específicos en los hematíes (al ser capaces de eliminar el anticuerpo correspondiente de una muestra previamente caracterizada).
5. Confirmar la especificidad de un anticuerpo, mostrando que puede ser adsorbido únicamente por hematíes con un determinado fenotipo.

Existen diferentes **métodos de adsorción**. El proceso básico consiste en poner en común una volumen de suero/plasma y un volumen de hematíes lavados. Para potenciar el proceso se puede aumentar la proporción de hematíes, adaptar la temperatura óptima de reacción del anticuerpo, tratar los hematíes con enzimas y utilizar potenciadores como LISS y PEG.

Cuando se utiliza para la separación de anticuerpos múltiples, la selección de hematíes con fenotipo apropiado en extremadamente importante para el éxito de la técnica.

Según los hematíes escogidos, hay dos tipos de procesos:

- Adsorción **autóloga**: se utilizan hematíes del propio paciente. Sirve para casos en los que el objetivo es eliminar autoanticuerpos. Únicamente se puede realizar en casos en los que el paciente no se haya transfundido recientemente y cuando hay muestra de hematíes suficiente
- Adsorción **alogénica**: se utilizan hematíes distintos a los del paciente. Puede utilizarse un único hematíe con fenotipo escogido o bien un panel de 2-3 hematíes con fenotipo complementario (adsorciones diferenciales).

4.2.6.6. Técnicas de elución[13]

La elución consiste en liberar las moléculas de anticuerpo de la membrana eritrocitaria, de un modo en que el anticuerpo pueda ser posteriormente estudiado.

Los anticuerpos fijados pueden liberarse al cambiar las condiciones termodinámicas de la reacción antígeno-anticuerpo, modificando las fuerzas de atracción o alterando la estructura del sitio de unión de ambos.

Se han descrito **varios métodos** de elución:

- Elución por calor.
- Elución por congelación-descongelación (método de Lui).
- Elución ácida.
- Elución por solvente-detergente.
- Elución con EDTA-glicina.
- Elución con ácido cítrico.

4.2.6.7. Técnica de neutralización.

Se utiliza para eliminar las interferencias de la existencia de anticuerpos que reconocen antígenos solubles en el plasma. Por ejemplo, los antígenos de los sistemas Chido y Rodgers, que forman parte del complemento y son solubles, pueden ser neutralizados con plasma normal, evitando las interferencias de los anticuerpos anti-Chido y anti-Rodgers.

4.2.6.8. Técnicas para eliminar las interferencias de determinados fármacos. DTT

(Ver punto 4.3.4.2.1.)

4.2.7. Procedimientos de trabajo

4.2.7.1. Escrutinio de anticuerpos irregulares

Es la prueba inicial de todo estudio de anticuerpos eritrocitarios: sirve para detectar la presencia de estos anticuerpos en una muestra. Su positividad obliga a realizar estudios de identificación.

Se debe realizar en técnica a 37ºC y en antiglobulina (es decir, se basa en una prueba indirecta de antiglobulina). No es recomendable realizarlo en técnica de enzimas, de forma rutinaria.

Habitualmente se enfrenta la muestra de suero/plasma a un panel de 2 a 4 hematíes de fenotipo complementario, con el fin de detectar la mayoría de anticuerpos clínicamente significativos.

4.2.7.2. Identificación de anticuerpos irregulares

Su objetivo es la identificación de los anticuerpos en la muestra problema, es decir, conocer la especificidad de grupo sanguíneo.

Se basa en enfrentar dicha muestra a uno o varios paneles de un número amplio de hematíes de fenotipo complementario (11-16 células), con el fin de identificar patrones específicos de reacción. Se pueden utilizar técnicas complementarias que ayuden a la valoración (enzimas, PEG).

4.2.7.3. Estudio del autocontrol

Conocer la reactividad del plasma del paciente con sus propios hematíes ayuda a completar el estudio. Su positividad en fase de antiglobulina obliga a realizar una prueba directa de antiglobulina.

Su valoración es muy útil en el caso del estudio de una panaglutinación:

- Si el autocontrol es positivo, lo mas frecuente es que se deba a la existencia de una PDAG positiva y por tanto se trate de un autoanticuerpo (con o sin aloanticuerpos ocultos).
- Si el autocontrol es negativo, es importante valorar el patrón de reactividad. Si es homogéneo, es sugestivo de la presencia de anticuerpos contra un antígeno de alta incidencia. Si el patrón es heterogéneo, lo habitual es que se trate de una mezcla de aloanticuerpos (aunque no hay que olvidar que algunos anticuerpos contra antígenos públicos se muestran con una patrón heterogéneo: ejemplo anti-Chido-Rodgers).

FIGURA 17. Panaglutinación y autocontrol

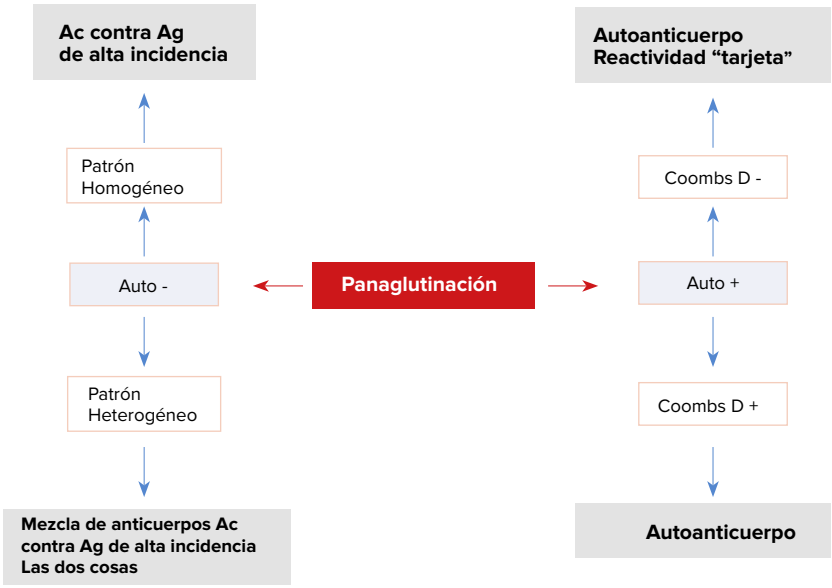


Imagen cedida por el Dr. Eduardo Muñiz-Díaz.

4.3. Interpretación de los resultados serológicos

• Es fundamental tener un conocimiento completo del comportamiento serológico y de las características de los anticuerpos de cada sistema de grupo sanguíneo.

• Es de ayuda contestarse a las siguientes preguntas:

– ¿En que técnicas y a qué temperatura tienen lugar las reacciones?

– ¿Son todas las reacciones de la misma o de diferente intensidad?

– ¿El tratamiento de los hematíes con enzimas potencia o reduce/anula las reacciones?

– ¿El autocontrol es positivo o negativo?

4.3.1. Identificación de un único aloanticuerpo

Reconocimiento e identificación

• *Patrón de reacción:* El patrón de reactividad se corresponde con una única especificidad de anticuerpo.

• *Intensidad:* suele ser homogénea con la excepción de los anticuerpos con efecto dosis (cuya intensidad de reacción se reduce incluso desaparece frente a las células heterocigotos).

• *Fase de la reactividad:* existen anticuerpos que se potencian al utilizar técnicas enzimáticas y otros cuya intensidad de reacción se reduce o se anula. Existen anticuerpos que se detectan en salina y a temperatura ambiente, interfiriendo con las pruebas de tipaje ABO.

4.3.2. Identificación de anticuerpos múltiples Reconocimiento e identificación

• *Patrón de reacción:* el patrón de reactividad no se corresponde con una única especificidad de anticuerpo.

• *Intensidad:* la intensidad de las reacciones con los hematíes del panel suele ser heterogénea.

• *Fase de la reactividad:* cuando existe mas de un anticuerpo, éstos pueden reaccionar en diferentes fases de la prueba.

• En ocasiones existen posibles anticuerpos "tapados", cuyo patrón de reactividad coincide con otras especificidades. En estos casos es necesario utilizar técnicas especiales para "destapar" estos posibles anticuerpos.

– Fenotipo del paciente.

– Utilizar paneles diferentes.

– Adsorción y elución diferencial frente a células con fenotipo complementario (es aconsejable utilizar tres células de fenotipo R1R1, R2R2 y rr).

4.3.3. Anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia[14]

Los **antígenos de alta frecuencia**, también llamados antígenos públicos, son aquellos antígenos que están presentes en los hematíes de la mayoría de los individuos (frecuencia>99%). La identificación de anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia requiere la disponibilidad de hematíes de fenotipo raro y de sueros conocidos dirigidos contra el correspondiente antígeno. Esto hace que la identificación de estos anticuerpos sólo sea posible en laboratorios de inmunohematología de referencia que posean muestras de hematíes en criopreservadas, y una amplia seroteca.

Debemos sospechar la presencia de un aloanticuerpo contra un antígeno de alta frecuencia cuando estemos ante una panaglutinina homogénea (reactiva con todos los hematíes del panel), con autocontrol negativo (ver figura 18).

Aunque no existe un protocolo establecido en el estudio serológico, se pueden adoptar unas **normas comunes**:

• **Fenotipar** los hematíes del receptor para los sistemas Rh, K, Fy, Jk, Ss, P1. Si el individuo es S-s-, sospechar anti-U; si es Fy(a-b-)[15], sospechar anti-Fy3; si Jk(a-b-), anti- Jk3. Si K+ fenotipar para k.

• Considerar la **raza/origen étnico** del paciente:

– Raza negra presenta con mayor frecuencia fenotipos S-s-U-[15, 16], Fy(a-b-), Le(a-b-),Js(a+b-), Hy-, Tc(a-), Cr(a-), At(a-), Lu(b-).

– Caucásicos: K+k-, Kp(a+b-), Le(a+b-), Lu(a-b-), Gy(a-).

– Orientales: Gy(a-), Jr(a-), Di(a+b-).

– Latinoamericanos: Di(a+b-), Ge: -2,3.

• Una reactividad reducida o nula con los hematíes tratados con **enzimas proteolíticas** es indicativa de anti-Ch, -Rg o –JMH, y se observa con algunas muestras de anti-Yta, –Ge y –U.

• Si es posible, enfrentar el suero a un panel de **hematíes negativos** para antígenos de alta incidencia y tipar los hematíes del paciente para dichos antígenos (si existe o se dispone de reactivo).

• Aun cuando no se logre identificar la especificidad del anticuerpo, realizar **adsorciones diferenciales** para descartar la presencia anticuerpos frente a antígenos comunes.

• Descartar que se trate de un anticuerpo **IgG4** utilizando antiglobulina monoclonal. Frecuentemente anticuerpos dirigidos contra -JMH, -Ch, -Rg, -Yta son exclusivamente IgG4.

Por último, considerar siempre la posibilidad de **otras causas** que puedan presentar un patrón serológico similar: contaminación bacteriana de la muestra o del reactivo, aglutinaciones dependientes de la solución LISS, aditivos de los hematíes del panel (antibióticos, EDTA, corticoides). En este último caso, las pruebas cruzadas son negativas a diferencia de la reacción que aparece cuando se utilizan hematíes reactivo.

4.3.4. Otras reactividades

4.3.4.1. Aglutinaciones dependientes de la solución LISS (solución de baja fuerza iónica)

Se pueden crear anticuerpos que reaccionan contra aditivos que pueden dar resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos. Muchas de estas reacciones anómalas son fenómenos que ocurren *in vitro*, y que no tienen significado clínico alguno, causando problemas en las pruebas pretransfusionales que retrasan la transfusión. Por fortuna, dado que en el tipaje de grupo ABO no se utiliza LISS, raramente causará interpretaciones erróneas que puedan poner en peligro al receptor de sangre.

La omisión de la solución LISS del medio resolverá la reactividad observada en las células del escrutinio, en panel de identificación de anticuerpos y en las pruebas cruzadas.

4.3.4.2. Interferencia de los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales

La utilización de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de hemopatías malignas está cada vez más desarrollado y con muy buenos resultados clínicos. Sin embargo, algunos de estos anticuerpos producen interferencias en las pruebas pretransfusionales, ya que se dirigen contra antígenos que están presentes en la membrana de los hematíes.

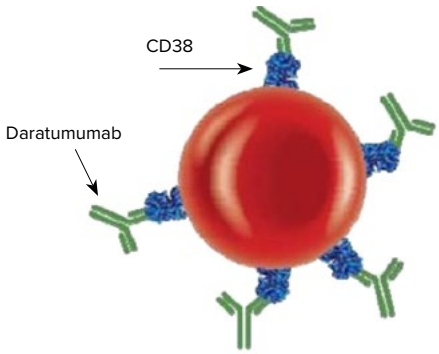
El ejemplo más conocido es el anti-CD38, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario, aunque ya empiezan a emplearse otros anticuerpos que también pueden producir interferencias (por ejemplo, Hu5F9-G4, utilizado en el tratamiento de LMA, linfomas y algunos tumores sólidos) y probablemente esta lista irá en aumento.

En los servicios de transfusión se han tenido que desarrollar técnicas que logren reducir estas interferencias, permitiendo obtener resultados fiables que aseguren una correcta transfusión. Los métodos disponibles en la actualidad son aceptables, pero sigue existiendo un riesgo potencial para el paciente cuando no se realizan las pruebas estándar. Mientras se trabaja para encontrar métodos más robustos, es imprescindible la comunicación del servicio de transfusión con los servicios clínicos y respetar de forma estricta las recomendaciones realizadas por los expertos y por las sociedades científicas.

4.3.4.2.1. Daratumumab (anti-CD38)[17]

La glicoproteína CD38 se encuentra altamente expresada en la membrana de las células tumorales del mieloma múltiple.

FIGURA 18. CD38 en la membrana eritrocitaria



El Daratumumab reacciona con la proteina CD38 de los hematíes

Este antígeno se encuentra también expresado en la membrana de los hematíes (tanto en los hematíes del donante y paciente como en los hematíes reactivo) lo que ocasiona las siguientes interferencias en las pruebas pretransfusionales (incluso hasta 6 meses tras finalizado el tratamiento):

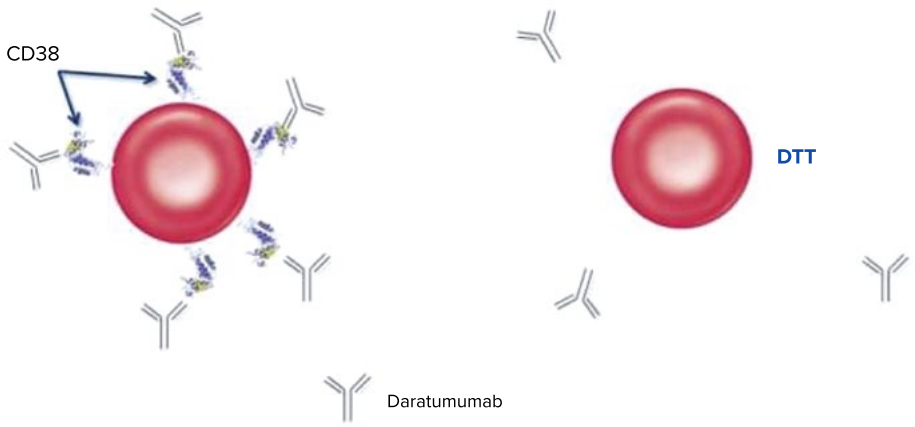
- Panaglutinación en escrutinio y panel de identificación.
- Prueba cruzada incompatible.
- No afecta a la determinación del grupo ABO/Rh(D) y tanto el autocontrol como la PDAG suelen ser negativas.

Estas interferencias aparecen tanto en técnica de tubo como en gel y microplaca y tanto si se utiliza solución salina como LISS, PEG y antiglobulina.

El método más utilizado actualmente para reducir el impacto de estas interferencias ese basa en la desnaturalización de la proteína CD38, impidiendo la fijación del anticuerpo monoclonal. Para ello se utiliza la solución DTT (92% de efectividad, bajo coste y técnica sencilla) aunque tiene algunos inconvenientes:

- Desnaturaliza también otras proteínas de la membrana eritrocitaria: a remarcar la protéina Kell y otros antígenos de alta incidencia.
- Es una técnica sencilla pero que requiere de una formación previa y los tiempos son largos.
- Los hematíes comerciales, una vez tratados con DTT no pueden conservarse mucho tiempo y por tanto cada vez que se necesitan se han de volver a tratar.

FIGURA 19. Técnica DTT para desnaturalizar CD38



Para mitigar estos inconvenientes se están desarrollando diferentes alternativas, algunas de las cuales podrían estar disponibles a corto plazo[18]:

- Utilización de células de cordón, que tienen muy baja expresión de CD38.
- Uso de hematíes tratados con enzimas que permitan evitar estas interferencias.
- Disponibilidad de paneles de hematíes tratados con DTT y conservados en solución de Alsever.
- Técnicas basadas en la neutralización de los anticuerpos monoclonales.
  - Anticuerpos anti-idiotipo
  - **Proteína recombinante soluble (PRs):** está es la solución que se perfila como la ideal, aunque todavía no está comercializada.

Mientras se concretan soluciones a este problema, los puntos más importantes a tener en cuenta son[19]:

- Estrecha comunicación entre médicos prescriptores y ST.
- El ST debe disponer de la información sobre los pacientes que han iniciado tratamiento con Daratumumab, para poder interpretar de forma adecuada las pruebas pretransfusionales.
- Realizar un estudio basal al paciente, si es posible antes del inicio del tratamiento: ABO-Rh(D), EAI, fenotipo eritrocitario extendido si no hay transfusión reciente y si no es posible valorar la realización del genotipo (CcEe, Kell, Duffy, Kidd, MnSs).
- La pruebas pretransfusionales se deberán interpretar en base a los antecedentes transfusionales y/o obstétricos y a la posible historia de aloinmunización del paciente.
- El ST deberá definir un procedimiento de trabajo para homogeneizar la actitud ante estos pacientes.

4.3.4.2.2. Anti-CD47 (Camellia o SIRPa)[20]

CD47, es una glicoproteína transmembrana que se expresa en todas las células, incluidos los hematíes y plaquetas. Se une a la proteína reguladora de señal (SIRPa) de los macrófagos y regula la fagocitosis.

Anti-CD47 (Hu5F9-G4) es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG (IgG4) que está siendo utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas. El bloqueo de la glicoproteína CD47 puede favorecer la fagocitosis y promover respuestas antitumorales.

El hecho de que CD47 se exprese en las células sanguíneas, da lugar a la aparición de interferencias en las pruebas pre-transfusionales, hasta 3 meses tras finalizado el tratamiento.

Estas interferencias afectan tanto al tipaje ABO, como al estudio de anticuerpos irregulares.

Para resolver estas interferencias es necesario realizar múltiples aloadsorciones y / o utilizar una inmunoglobulina carente de IgG4 en la prueba indirecta de la antiglobulina.

4.3.5. Ejemplos

4.3.5.1. Ejemplo 1. Estudio simple

Paciente de grupo A negativo, con antecedente de transfusión de 6 unidades de hematíes de grupo O positivo.

En el escrutinio de anticuerpos irregulares se evidencia una positividad homogénea en dos de las tres células.

FIGURA 20. Panel de tres células para escrutinio de AI. Caso 1

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes

	Rh-hr	Spender Donor Donneur		Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg		Spez. Antigene special types antigènes part.
				D	C	E	c	e	Cʷ	K	k	Kp[a]	Kp[b]	Js[a]	Js[b]	Fy[a]	Fy[b]	Jk[a]	Jk[b]	Le[a]	Le[b]	P₁	M	N	S	s	Lu[a]	Lu[b]	Xg[a]	♀ ♂	
I	C^wCD.ee	R₁^wR₁	3026335	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	M	3+
II	ccD.EE	R₂R₂	6055303	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	M	3+
III	ccddee	rr	7014154	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	M	0
																															Eigenkontrolle Autocontrol Autocontrôle

En el panel de 11 células se identifica **anticuerpo de especificidad anti-D** (con más intensidad en técnica enzimática).

FIGURA 21. Panel de identificación (11 células). Caso 1

	Donor Donante Dador	Unit Unidad	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	M N S				Luth.		Xg	Special antigens Antígenos especiales Antigénios especiais		Results Resultados AHG	ENZ
			D	C	E	c	e	C^w	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	JK^a	JK^b	Le^a	Le^b	P1	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a				
1	285789	23383	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0		1	3+	4+
2	395479	311947	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		2		
3	376078	62851	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+		+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0		3	3+	4+
4	026651	2013855	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+		4		
5	398968	63111	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+		+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0		5	3+	4+
6	325784	2013645	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0		6	3+	4+
7	285737	82825	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+		+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		7		
8	338892	2013804	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+		8		
9	187953	2013851	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+		9		
10	006488	2013866	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0		10		
11	312211	62829	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+		+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+		11	3+	4+

4.3.5.2. Ejemplo 2. Varios anticuerpos

Paciente con antecedente transfusional.

En el escrutinio se evidencia una reactividad en las 3 células heterogénea.

FIGURA 22. Panel de tres células para escrutinio de AI. Caso 2

Antigen-Tabelle Antigen-Table Table d'antigènes

	Rh-hr	Spender Donor Donneur		Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg		Spez. Antigene special types antigènes part.
				D	C	E	c	e	C^w	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	JK^a	JK^b	Le^a	Le^b	P1	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a	♀ ♂	
I	C^wCD.ee	$R_1^wR_1$	3026335	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	M	2+
II	ccD.EE	R_2R_2	6055303	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	M	3+
III	ccddee	rr	7014154	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	M	3+
																														Eigenkontrolle Autocontrol Autocontrôle

En el panel de 11 células se observa:

- Liss/Coombs: reactividad heterogénea, con 1 célula negativa (célula 11).
- Papaína: Se evidencia potenciación de algunas reactividades y desaparición de otras. Sigue siendo negativa la célula 11.
- Autocontrol: negativo.

Ante este patrón, se valora la posibilidad de la existencia de múltiples anticuerpos.

El fenotipo del paciente es el siguiente: R1R1 (DCe/DCe), Kell neg, Jk(a neg/b pos), Fy (a pos/b neg), Le (a pos/b neg), MMSS.

- Sistema Rh: se descartan anti-D, anti-C, anti-e y anti-Cw. Pueden ser anti-c y anti-E (su reactividad se potencia en enzimas, a excepción de las células en las que coincide con otros posibles anticuerpos).
- Sistema Kell: se descarta anti-Kell (célula 1 se anula en Pp).
- Sistema Duffy: anti Fya descartado. Posible anti-Fyb (la reactividad frente a las células 1 y 6, negativas para c y E, desaparece en Pp).
- Sistema Lewis: tapado anti-Lea. Se descarta por el fenotipo.
- Sistema Kidd: Tapado antiJka. Se descarta ya que la reactividad de la célula 6 desaparece en Pp.
- Sistema MNSs: tapado anti-s. Se descarta por el fenotipo.

En conclusión, estamos ante una mezcla de anticuerpos, con 2 patrones diferentes de reacción:

- Una reactividad compatible con **anticuerpo anti-c**, que se potencia en papaína.
- Una reactividad compatible con **anticuerpo anti Fyb**, que desaparece en técnica enzimática.
- Anticuerpo anti-E, tapado.

Para completar el estudio se podría realizar una técnica de adsorción frente a una célula de fenotipo **ce Fyb positiva.** En el caso de que existiera anti-E, al enfrentar el suero adsorbido con el panel, únicamente reaccionaría con las células 4 y 5. En el caso de que no existiera anti-E, no habría reactividad.

En el eluído de la célula utilizada para la adsorción encontraríamos anti-c y anti Fyb.

FIGURA 23. Panel de identificación (11 células). Caso 2

	Donor Donante Dador	Unit Unidad	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg	Special antigens Antígenos especiales Antigénics especials		Results Resultados	
			D	C	E	c	e	Cw	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	Jk^a	Jk^b	Le^a	Le^b	P$_1$	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a			AHG	ENZ
1	285789	23383	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0		1	3+	0
2	395479	311947	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		2	3+	4+
3	376078	62851	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+		+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0		3	3+	4+
4	026651	2013855	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+		4	3+	4+
5	398968	63111	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+		+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0		5	3+	4+
6	325784	2013645	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0		6	3+	0
7	285737	82825	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+		+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		7	3+	4+
8	338892	2013804	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+		8	3+	4+
9	187953	2013851	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+		9	3+	4+
10	006488	2013866	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0		10	3+	4+
11	312211	62829	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+		+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+		11	0	0

4.3.5.3. Ejemplo 3. Anticuerpo contra antígeno de alta frecuencia

Mujer de 45 años originaria de Guinea, con antecedente transfusional en el año 2000, que ingresa para histerectomía abdominal electiva. El día anterior a la intervención se solicitan dos unidades de sangre en reserva. En el estudio pretransfusional se objetiva una panaglutinina homogénea en el panel de identificación de anticuerpos irregulares (Liss/Coombs), una ausencia de reactividad con los hematíes tratados con papaína y fenotipo eritrocitario Fy(a-b-)M+N+S-s-. El autocontrol y la prueba de la antiglobulina directa (PAD) son negativos. Pruebas cruzadas con hematíes isofenotipo Rh,K: positivas.

Para resolver este caso, el primer aspecto a valorar es el patrón de reactividad del suero del paciente frente a los hematíes del panel comercial de identificación de anticuerpos. Observamos una intensidad de aglutinación homogénea con todas las células del panel en fase de Liss/Coombs, así como del panel de escrutinio, mientras que hay una ausencia de reactividad con los hematíes tratados con papaína.

FIGURA 24. Panel de identificación (11 células). Caso 3

	Donor Donante Dador	Unit Unidad	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	M N S					Luth.		Xg	Special antigens Antígenos especiales Antigénicos especiales		Results Resultados	
			D	C	E	c	e	Cʷ	K	k	Kpᵃ	Kpᵇ	Jsᵃ	Jsᵇ	Fyᵃ	Fyᵇ	Jkᵃ	Jkᵇ	Leᵃ	Leᵇ	P_1	M	N	S	s	Luᵃ	Luᵇ	Xgᵃ			AHG	ENZ
1	285789	23383	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0		1	3+	0
2	395479	311947	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		2	3+	0
3	376078	62851	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+		+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0		3	3+	0
4	026651	2013855	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+		4	3+	0
5	398968	63111	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+		+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0		5	3+	0
6	325784	2013645	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0		6	3+	0
7	285737	82825	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+		+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		7	3+	0
8	338892	2013804	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+		8	3+	0
9	187953	2013851	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+		9	3+	0
10	006488	2013866	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0		10	3+	0
11	312211	62829	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+		+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+		11	3+	0

Para discriminar si el anticuerpo detectado en el panel es un autoanticuerpo o un aloanticuerpo, tendremos de valorar la reacción del autocontrol. Como el autocontrol es negativo, no hay indicación de que el suero del paciente aglutine sus propios hematíes; la causa de la panaglutinina homogénea no es un autoanticuerpo, con lo que podemos concluir que el anticuerpo presente en el suero es un aloanticuerpo.

La presencia de una aglutinación homogénea debe hacernos pensar en un único anticuerpo. Si existieran dos o más anticuerpos, la intensidad de las reacciones probablemente sería heterogénea, ya que aquellas células del panel que reaccionaran con dos o más aloanticuerpos mostrarían un patrón de reactividad de mayor intensidad.

En cuanto a la especificidad del anticuerpo, observamos que el patrón de reactividad no se corresponde con ninguna especificidad en los hematíes representados. Al reaccionar con todas las células del panel, podemos deducir que el antígeno en cuestión está presente en todos los hematíes, es decir, estamos ante un aloanticuerpo dirigido contra un antígeno de alta frecuencia (especificidad **anti-U**).

4.3.5.4. Ejemplo 4. Anticuerpo contra antígeno de alta frecuencia

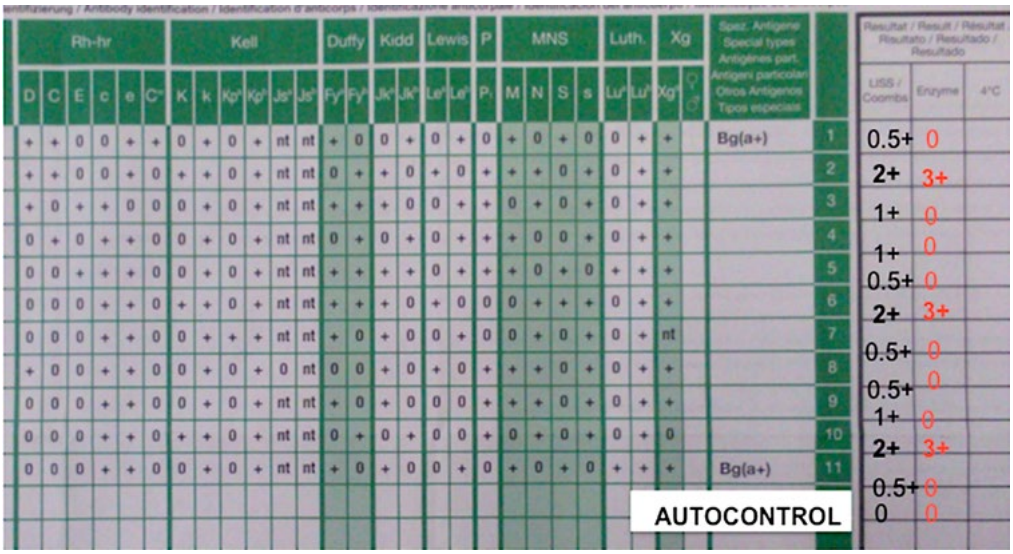
Paciente mujer de 84 años. Española. 3 hijos.

Anemia macrocítica. Transfusión hace 1 año (pruebas pre-transfusionales correctas).

En el estudio actual: escrutinio de AI positivo (panaglutinación heterogénea)

El panel de identificación es el siguiente:

FIGURA 25. Panel de identificación. Ejemplo 4



Observamos una panaglutinación heterogénea en fase de antiglobulina, que desaparece en fase de enzimas. Autocontrol negativo.

Las tres células con reactividad mas intensa sugieren la presencia de especificidad anti-Kell (paciente con fenotipo Kell negativo), pero hay algo más.

Ante la sospecha de una mezcla de aloanticuerpos, se realizan aloadsorciones diferenciales, confirmándose aloanti-Kell+ otra reactividad que se ha adsorbido a las tres células del panel de adsorción (se confirma que la unidad transfundida hacía 1 año era de fenotipo Kell positivo).

TABLA 4. Resultados de los sueros post-adsorción con células de fenotipo complementario

Sobrenadante Células R1R1 **Kell pos**	SCR NEGATIVO
Sobrenadante Células R2R2 **Kell neg**	SCR POSITIVO
Sobrenadante Células rr **Kell neg**	SCR POSITIVO

Se realiza neutralización del suero con plasma normal y tras se enfrentar el suero neutralizado a células de fenotipo kell negativo se evidencia una inhibición de la reactividad. Este hallazgo es sugestivo de la presencia de anticuerpos anti-Chido Rodgers.

Los antígenos del sistema Chido/ Rodgers no son verdaderos antígenos eritrocitarios.

Se localizan en un fragmento del componente 4 del complemento (C4d), que se adsorbe a los glóbulos rojos desde el plasma.

Su expresión sobre los hematíes es inhibida si se tratan con enzimas. El 95% de individuos de raza blanca son Ch+Rg+.

Los anticuerpos frente a los antígenos Chido/Rodgers no se han relacionado con reacciones hemolíticas transfusionales ni EHFRN, pero complican las pruebas inmunohematológicas.

Tienen un comportamiento de HTLA y su reactividad desaparece en enzimas.

La unión de los anticuerpos a los hematíes es rápidamente inhibida al añadir plasma de individuos Ch+Rg+.

4.3.5.5. Ejemplo 5. Reactividad no debida a anticuerpos eritrocitarios

Mujer de 67 años, con antecedente transfusional en diciembre de 2006, sin incidencias (grupo A+, SCR negativo). Nos solicitan sangre en reserva por intervención quirúrgica. Las pruebas pretransfusionales muestran una reactividad heterogénea con todos los hematíes del panel en Liss/ Coombs, así como con los hematíes del autocontrol, hematíes Oi y A1. Ausencia de reactividad con los hematíes tratados con papaína. La PAD es negativa. Las pruebas cruzadas con unidades isofenotipo Rh,K,Jk,Fy son positivas (+4).

En este caso, la reactividad heterogénea en el escrutinio y panel de identificación de anticuerpos en técnica de antiglobulina nos podía sugerir la presencia de una mezcla de anticuerpos en el suero del paciente.

FIGURA 26. Panel de identificación (11 células). Caso 5

	Donor Donante Dador	Unit Unidad	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS					Luth.		Xg	Special antigens Antígenos especiales Antigénios especiais		Results Resultados	
			D	C	E	c	e	C^w	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	Jk^a	Jk^b	Le^a	Le^b	P1	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a			AHG	ENZ
1	285789	23383	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0		1	2+	0
2	395479	311947	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		2	2+	0
3	376078	62851	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+		+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0		3	3+	0
4	026651	2013855	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+		4	2+	0
5	398968	63111	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+		+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0		5	3+	0
6	325784	2013645	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0		6	2+	0
7	285737	82825	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+		+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+		7	2+	0
8	338892	2013804	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+		8	2+	0
9	187953	2013851	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+		9	2+	0
10	006488	2013866	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0		10	3+	0
11	312211	62829	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+		+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+		11	2+	0

La ausencia de reactividad con los hematíes tratados con papaína nos acotaría a los anticuerpos Fy,MNS, ya que los antígenos Fya, Fyb, M,N,S son destruidos por el tratamiento con enzimas y, en consecuencia, en estos casos no puede producirse la aglutinación. No obstante, al tratar de identificarlos vemos que no se corresponde con ninguna especificidad aparente.

Se descartó un anticuerpo dirigido contra un antígeno de alta frecuencia ya que también aglutinaba intensamente con los propios hematíes. Ante la sospecha que se tratara de un autoanticuerpo se realizó una PAD que fue negativa.

Resumiendo, tenemos una panaglutinina en técnica de Liss/Coombs, nula reactividad en técnica enzimática, aglutinación con los hematíes propios, Oi y A1 sin ser de causa autoinmune. Además, las pruebas cruzadas con unidades isofenotipo son intensamente positivas.

Si nos fijamos, las pruebas que dan reactividad tienen un punto en común: todas ellas usan LISS (solución de baja fuerza iónica) como potenciador de la reacción antígeno- anticuerpo. Únicamente en aquellas pruebas que no se requieren LISS (panel tratado con papaína, PAD, grupo ABO) no se observa reactividad.

La conclusión diagnóstica es de **una reactividad dependiente de la solución LISS.**

5. ACTITUD TRANSFUSIONAL ANTE LA EXISTENCIA ALOANTICUERPOS ERITROCITARIOS

Cuando en un paciente candidato a transfusión de hematíes, se encuentra la presencia de anticuerpos irregulares, la selección de sangre adecuada variará en relación con la especificidad encontrada.

Lo más recomendable es intentar seleccionar hematíes carentes del antígeno/os diana, con el fin de evitar reacciones hemolíticas transfusionales relacionadas con el/los anticuerpos/s encontrados.

Sin embargo esta premisa no siempre es posible ni siempre es necesaria. Habrá que tener en cuenta el significado clínico del anticuerpo, la frecuencia del correspondiente antígeno y la disponibilidad tanto de reactivos de tipaje apropiado como de hematíes fenotipados, sin olvidar el grado de urgencia y el tiempo de que disponemos para realizar las pruebas pre-transfusionales (según la situación clínica del paciente).

Para tener una orientación de cual debe ser nuestra actitud, podemos basarnos en la clasificación de W.J.Judd[19], que a continuación se resume:

5.1. Anticuerpos clínicamente significativos

-D, -E, -e, -C, -c, -K- -Fya, -Fyb, -JKa, -JKb, -S, -s

Es posible encontrar unidades de sangre antígeno-negativas con cierta facilidad

Actitud en transfusión: seleccionar unidades negativas para el antígeno correspondiente.

5.2. Anticuerpos de significado clínico cuestionable

-Lea, -Leb, -Lua, -M, -N, -P1, -H/HI/Hi, -I/i

Se pueden encontrar unidades con prueba cruzada compatible

Actitud en transfusión: No es necesario fenotipar las unidades a transfundir. Se puede transfundir si la prueba cruzada es negativa.

5.3. Anticuerpos “HTLA” (alto título y baja avidez)

-Ch, -Rg, -Csº, Kna, MCCA, Sla, Yka, -JMH, -SD

El mayor riesgo es que pueden enmascarar la presencia de un anticuerpo clínicamente significativo, por lo que es conveniente realizar test de adsorción para descartar esta posibilidad

Actitud en transfusión: Administrar hematíes con prueba cruzada compatible cuando sea posible.

5.4. Anticuerpos frente a antígenos de baja frecuencia

-Cw, -Jsa, -Kpa, -V, -WRa, -Xga

Actitud en transfusión: comprobar la negatividad de dicho antígeno en la sangre compatible cuando el reactivo de tipaje esté disponible.

5.5. Anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia, potencialmente significativos

-Ge, -Hy, -Jsb, -k, -Kpb, -Lan, -Lub, -P+P1+pk, -U, -Vel, -Yta, -Coa

Por su patrón de reactividad, pueden enmascarar la presencia de un anticuerpo clínicamente significativo, por lo que es conveniente realizar test de adsorción para descartar esta posibilidad.

Actitud en transfusión:

- Reevaluar la necesidad de transfundir.
- Autotransfusión.
- Donación familiar dirigida.
- Registro de donantes de fenotipo raro.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Geoff Daniels. Human Blood Groups (2002. second edition), chapter 1 (p 1-6). Ed. Blackwell Science.

2. AABB Technical Manual (15th edition). Chapter 19: Initial identification of alloantibodies to red cell antigens. Copyright © 2005 by AABB. editor, Mark E. Brecher.

3. 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. https://www.boe.es/eli/es/rd/2005/09/16/1088.

4. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. Trans. Med. Rev, 2007; 21(1): 58-71.

5. Grandstaff Moulds MK. Antibody identification. Transfusion and apheresis Science.2009;40:195-197.

6. Garraty G. Advances in red blood cell immunology 1960 to 2009. Transfusion 2010; 50:526-535.

7. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Transfusion. 2006 Feb; 46 (2):250-6. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity.

8. Seminario de Inmunohematología: Resolución de problemas serológicos complejos. Anna Ribera y colaboradores. Noviembre 1995.

9. Haywood JR, Moulds MK, Bryant BJ. Determination of optimal method for antibody identification in a reference laboratory. Immunohematology 2011;27(4):146-50.

10. Schoenfeld H, Pretzel KJ, von Heymann C, Neuner B, Kalus U, Kiesewetter H, Pruss A. Validation of a hospital-laboratory workstation for immunohematologic methods. Transfusion 2010 Jan;50(1):26-31.

11. Kaspi E, Mallié F, Gouvitsos J, Dettori I, Chiaroni J, Ferrera V. Comparison of three low-ionic-strength solutions for routine pretransfusion testing: antibody screening/identification, cross-matching, immune anti-ABO detection, and direct antiglobulin tests. Transfusion. 2009 Dec;49(12):2772-3.

12. Das SS, Chaudhary R. Utility of adsorption techniques in serological evaluation of warm autoimmune haemolytic anaemia. Blood Transfus. 2009 Oct;7(4):300-4.

13. Yazer MH, Triulzi DJ. The role of the elution in antibody investigations. Transfusion. 2009 Nov; 49(11):2395-9.

14. García MJ, Fernández B, Muñiz-Díaz E, Parra R. Donación autóloga en una gestante con anticuerpos antieritrocitarios anti-U y anti-He (Henshaw). Med Clin (Barc) 2005; 124(17):678-9.

15. Piliay GS, Womack B, Sandler SG. Immune-mediated hemolysis in a postoperative patient. Case report: anti-U and differential diagnosis. Immunohematology. 1993;9(2):41-6.

16. Storry JR, Reid ME. Characterization of antibodies produced by S-s- individuals. Transfusion 1996; 36:512-6.

17. Dizon MF. The Challenges of Daratumumab in Transfusion Medicine**.** Lab Med. 2017 Feb;48(1):6-9.

18. Muñiz-Diaz, E. Daratumumab y otros fármacos que interfieren en las pruebas pretransfusionales. 29 Congreso nacional SETS. Programa Educacional. Blood Transfus 2018; 16 Suppl 2.

19. Judd W. Modern approaches to pretransfusion testig. Immunohematology. 1999; 15(1):41-52.

20. *Bierley C,* et al. The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia. *Transfusion* 2019 Jul;59(7):2248-2254.

– Transfusion. 2009 Dec;49(12):2772-3. Comparison of three low-ionic-strength solutions for routine pre-transfusion testing: antibody screening/identification, cross-matching, immune anti-ABO detection, and direct antiglobulin tests. Kaspi E, Mallié F, Gouvitsos J, Dettori I, Chiaroni J, Ferrera V.

– Blood Transfus. 2009 Oct;7(4):300-4. Utility of adsorption techniques in serological evaluation of warm autoimmune haemolytic anaemia. Das SS, Chaudhary R.

– Transfusion. 2009 Nov;49(11):2395-9.The role of the elution in antibody investigations. Yazer MH, Triulzi DJ.

– Schoenfeld H, Pretzel KJ, von Heymann C, Neuner B, Kalus U, Kiesewetter H, Pruss A. Validation of a hospital-laboratory workstation for immunohematologic methods. Transfusion 2010 Jan;50(1):26-31.

– Haywood JR, Moulds MK, Bryant BJ. Determination of optimal method for antibody identification in a reference laboratory. Immunohematology 2011;27(4):146-50.

– Dizon MF[1]. The Challenges of Daratumumab in Transfusion Medicine. Lab Med. 2017 Feb;48(1):6-9. Epub 2016 Oct 28.

– Muñiz-Diaz, E. Daratumumab y otros fármacos que interfieren en las pruebas pretransfusionales. 29 Congreso nacional SETS. Programa Educacional. Blood Transfus 2018; 16 Suppl 2.

– Recomendaciones sobre cómo proceder con las muestras de pacientes tratados con anti-CD38 en las pruebas de compatibilidad transfusional Eduardo Muñiz-Diaz, en nombre de la SETS. Marzo 2017.

SETS

Sociedad Española de Transfusión
Sanguínea y Terapia Celular