

Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos

5ª edición



Sociedad Española de
Transfusión Sanguínea
y Terapia Celular

GUÍA SOBRE LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS Y DERIVADOS PLASMÁTICOS



5ª Edición 2015

© SETS 2015

Edita:

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular
C/ Mariano Cubí, 4
08006 Barcelona

Diseño, maquetación e impresión:

Texto y Color 65, S.L.

Depósito Legal: B 16124-2015

ISBN: 978-84-606-8950-8

PRÓLOGO

Es para mí un gran honor presentar esta quinta edición de la Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos, un pequeño libro con un gran contenido.

La necesidad y utilidad de la guía son claras. Si tenemos en cuenta la diferente formación y especialidad de los médicos que indican la trasfusión de componentes sanguíneos, el tratamiento con medicamentos derivados del plasma y el amplio perfil del personal que trasfunde o que maneja los componentes para transfusión, es fácil entender la importancia de disponer de guías en las que se fijan criterios claros, basados en la evidencia científica si es posible, que eviten errores y que reduzcan la variabilidad en la práctica clínica.

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular ha impulsado con gran interés la actualización de esta guía, cinco años después de la publicación de la anterior, y para ello hemos contado con la colaboración de profesionales con gran experiencia, coordinados por la Dra. Teresa Jimenez-Marco, que han mostrado en esta guía un alarde de objetividad, claridad, sistematización y capacidad de resumen.

La novedad de esta edición ha sido incluir criterios de evidencia científica en aquellos procedimientos en los que era posible porque se disponía de información suficiente y en los que podía aplicarse la metodología GRADE. Esto ha supuesto un avance importante que da solidez a los criterios utilizados y que ha sido posible gracias a un importante esfuerzo de los autores, que estoy segura tendrá el reconocimiento de todos los usuarios de esta guía.

También se ha incluido un nuevo capítulo, que no constaba en la anterior edición, que es el relativo a la Formación donde se dan unas pinceladas de la importancia de la formación y capacitación del personal de todos los estamentos que intervienen en el proceso.

La publicación de este manual coincide con la celebración del primer congreso conjunto con la Sociedad Portuguesa de Transfusión y el primer encuentro afro-latino-americano de medicina transfusional, de modo que la difusión inicial de la guía será de gran magnitud y esperemos que en el futuro

pueda llegar a ser un documento básico de consulta no solo en nuestro país sino también en todos aquellos países con los que compartimos nuestras inquietudes profesionales.

Dra. Lydia Blanco

Presidente de la SETS

Abril 2015

La información aportada por esta guía se considera verdadera y exacta en el momento en su elaboración y envío a impresión. Sin embargo, ni los autores, ni la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS), ni el editor, se hacen cargo de ninguna responsabilidad legal sobre el contenido de la misma.

AUTORES

La junta directiva de la SETS quiere expresar su agradecimiento a los autores que han elaborado la 5ª edición de la *Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos, SETS 2015*.

Edición y coordinación:

Dra. Teresa Jimenez-Marco

Fundació Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears

Autores por orden alfabético:

Dra. Cristina Arbona Castaño

Hospital Clínico Universitario, Valencia

Dra. Antonia M. Bautista-Gili

Fundació Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears

Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz

Banc de Sang i Teixits (Catalunya)

Dra. Azucena Castrillo Fernández

Centro de Transfusión de Galicia

Dra. Carmen Fernández Álvarez

Hospital de Cabueñes, Principado de Asturias.

Dra. M^a Dolores Fernández Herrera

Centro de Transfusión Sanguínea de Huelva, Andalucía

Dra. Pilar Galán Álvarez

Hospital General Mateu Orfila, Menorca, Illes balears

Dra. Teresa Jimenez-Marco

Fundació Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears

Dra. M^a Mercedes López Soques

Hospital del Mar, Barcelona, Cataluña

Dra. María Luisa Lozano Almela

Centro Regional de Hemodonación, Hospital JM Morales Meseguer, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca

Dr. Jorge Monge Ruiz

Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos, País vasco.

Dr. Eduardo Muñoz-Díaz

Banc de Sang i Teixits (Catalunya)

Dr. Arturo Pereira Saavedra

Hospital Clínic de Barcelona, Cataluña

Dr. José Rivera Pozo

*Centro Regional de Hemodonación, Hospital Universitario Morales
Meseguer, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca*

Dr. Pilar Solves Alcaina

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Dr. Juan Tena Aniés

Hospital General Mateu Orfila, Menorca, Illes balears.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| SECCIÓN 1: INTRODUCCIÓN, <i>Dra. Teresa Jimenez-Marco</i> | 9 |
| SECCIÓN 2: METODOLOGÍA, <i>Dra. Teresa Jimenez-Marco</i> | 11 |
| SECCIÓN 3: ASPECTOS GENERALES DE LA DONACIÓN, EL PROCESAMIENTO DE LA SANGRE Y LA TRANSFUSIÓN, <i>Dra. Azucena Castrillo Fernández</i> | 15 |
| SECCIÓN 4: ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA DONACIÓN Y LA TRANSFUSIÓN, <i>Dra. Carmen Fernández Álvarez</i> | 23 |
| Administración de componentes sanguíneos | |
| SECCIÓN 5: SOLICITUD DE TRANSFUSIÓN, <i>Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz</i> | 37 |
| SECCIÓN 6: MUESTRA PRETRANSFUSIONAL, <i>Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz</i> | 39 |
| SECCIÓN 7: ACTO TRANSFUSIONAL, <i>Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz</i> | 41 |
| SECCIÓN 8: MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE, <i>Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz</i> | 45 |
| SECCIÓN 9: REGISTROS, <i>Dra. M^a Dolores Castellà Cahiz</i> | 47 |
| Indicaciones de componentes sanguíneos | |
| SECCION 10: HEMATÍES, <i>Dr. Arturo Pereira Saavedra</i> | 49 |
| SECCIÓN 11: PLAQUETAS, <i>Dra. Cristina Arbona Castaño</i> | 63 |
| SECCIÓN 12. GRANULOCITOS, <i>Dra. Teresa Jimenez-Marco</i> | 81 |
| SECCIÓN 13. PLASMA, <i>Dra. Teresa Jimenez-Marco</i> | 89 |
| SECCIÓN 14: CRIOPRECIPITADO, <i>Dr. Juan Tena Aniés</i> | 101 |
| SECCIÓN 15: TRANSFUSIÓN PEDIÁTRICA, <i>Dra. Pilar Galán Álvarez</i> | 103 |
| SECCIÓN 16. TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS, <i>Dra. M^a Dolores Fernández Herrera</i> | 119 |

Indicaciones de derivados plasmáticos

SECCIÓN 17: ALBÚMINA, *Dra. Pilar Solves Alcaina* 127

SECCIÓN 18: INMUNOGLOBULINAS, *Dr. Jorge Monge Ruiz* 131

SECCIÓN 19: FACTORES DE COAGULACIÓN, *Dra. María Luisa Lozano Almela y Dr. José Rivera Pozo* 147

Alternativas a la Transfusión

SECCIÓN 20. ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA, *Dra. Teresa Jimenez-Marco* 171

Complicaciones de la Transfusión

SECCIÓN 21: COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN, *Dra. Antonia M. Bautista Gili* 179

SECCIÓN 22: HEMOVIGILANCIA, *Dr. Eduardo Muñoz-Díaz* 199

Formación en Medicina Transfusional

SECCIÓN 23: FORMACIÓN, *Dra. Mercedes López Soques* 225

SECCIÓN 1: INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

El objetivo principal de la *Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos, SETS 2015* es proporcionar información actualizada sobre la donación, el procesamiento de la sangre, la administración segura y la indicación correcta de los componentes sanguíneos, así como del manejo adecuado de los pacientes transfundidos.

Este documento puede servir como instrumento para elaborar una adecuada política transfusional en los Centros Sanitarios. Sin embargo, es cada centro o institución quien debe elaborar sus propios procedimientos operativos, adaptados a las condiciones de su entorno y a la disponibilidad de sus recursos; esta guía puede servir como orientación.

1.2. ¿A QUIÉN VA DIRIGIDA?

La *Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos* va dirigida a todos los profesionales que participan en el proceso transfusional y a todas aquellas personas interesadas en la Medicina Transfusional.

Dra. Teresa Jimenez-Marco (ed.)



SECCIÓN 2: METODOLOGÍA

2.1. METODOLOGÍA EMPLEADA

Para la elaboración de esta 5ª edición de la *Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos* de la SETS se han seleccionado publicaciones, guías y documentos basados en 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 (Tabla I).¹

Las recomendaciones GRADE, según su nivel de evidencia, se expresan de la siguiente manera:

- Las **recomendaciones fuertes (Grado 1**, expresado como: **Se recomienda**) se establecen cuando los beneficios superan claramente los riesgos e inconvenientes del tratamiento o de la medida estudiada o *viceversa*; y puede aplicarse a la mayoría de los pacientes, en la mayoría de las circunstancias, y sin reservas.
- Las **recomendaciones débiles (Grado 2**, expresado como: **Se sugiere**) se establecen cuando los beneficios están bastante equilibrados con los riesgos e inconvenientes. La mejor medida a tomar puede variar en función de las circunstancias, o de los pacientes, o de otros factores.

La calidad de la evidencia científica se clasifica en:

- Evidencia científica de **alta calidad** (se expresa como **A**), cuando se basa en ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.
- Evidencia científica de **calidad moderada** (se expresa como **B**), cuando se basa en ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes.
- Evidencia científica de **baja calidad** (se expresa como **C**), cuando se

basada en estudios observacionales, o en series de casos, o tan solo en opiniones de expertos.

Tabla I. Grados de recomendación y evidencia del método GRADE.

| Método GRADE | Nivel de Evidencia | | |
|-----------------------------------|--------------------|----------|------|
| | ALTO | MODERADO | BAJO |
| Grado de Recomendación | A | B | C |
| Fuerte 1 (<i>Se recomienda</i>) | 1 A | 1 B | 1 C |
| Débil 2 (<i>Se sugiere</i>) | 2 A | 2 B | 2 C |

Alternativamente, además del modo de expresión de las recomendaciones: **Se recomienda** o **Se sugiere** los autores han usado el código alfanumérico, es decir 1 A, 1 B, 1 C, 2 A, 2 B, 2 C.

La redacción de cada uno de los capítulos o secciones que incluye recomendaciones GRADE se ha basado primordialmente en las fuentes bibliográficas que emplean este método. Es decir, las recomendaciones GRADE que aparecen en esta guía no han sido elaboradas por el equipo de trabajo autor de la Guía, sino que proceden de las publicaciones, guías y documentos en los que se han basado dichos autores para elaborar los capítulos. Las fuentes bibliográficas aparecen referidas al final de cada sección.

Los capítulos o secciones en los que se han incorporado recomendaciones GRADE han sido los siguientes:

SECCION 10: HEMATÍES

SECCIÓN 11: PLAQUETAS

SECCIÓN 13. PLASMA

SECCIÓN 15: TRANSFUSIÓN PEDIÁTRICA

SECCIÓN 16. TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS

SECCIÓN 17: ALBÚMINA

SECCIÓN 18: INMUNOGLOBULINAS

SECCIÓN 19: FACTORES DE COAGULACIÓN

SECCIÓN 20. ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE
ALOGÉNICA

SECCIÓN 21: COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN

En el resto de secciones o capítulos en los que no se han incluido recomendaciones GRADE, ha sido o bien porque no se dispone hasta el momento de suficiente información que pueda aportar evidencia científica (es el caso de las secciones de Granulocitos y Crioprecipitado), o bien porque, simplemente de momento no es aplicable el método GRADE (Administración de Componentes, Formación, etc.).

De cualquier modo, en los casos en los que no se han hecho recomendaciones GRADE, se ha intentado, en la medida de lo posible, aportar información clara, precisa y actualizada de los temas abordados.

Dra. Teresa Jimenez-Marco (ed.)

2.2. BIBLIOGRAFÍA

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. CHEST 2006; 129:174-181.

SECCIÓN 3: Aspectos generales de la donación, el procesamiento de la sangre y la transfusión

3.1. INTRODUCCIÓN.

La Medicina Transfusional (MT) comprende una sucesión de procesos dirigidos a la obtención de componentes sanguíneos (CS) seguros y de buena calidad, para transfundirlos de forma eficiente y segura. El desarrollo de los procesos asociados a la MT precisa de unas estructuras que definan y aseguren la calidad de los CS, y que mantengan la uniformidad de unos requisitos mínimos en cada uno de los puntos de la cadena transfusional. La MT se caracteriza por ser multidisciplinaria, con intervención de diferentes profesionales, y se sirve de tecnologías que incorporan los últimos avances científicos en convivencia con metodologías más clásicas, pero aún vigentes.

3.2. LA DONACIÓN DE SANGRE.

A pesar de que han transcurrido más de 100 años desde las primeras transfusiones terapéuticas, la única fuente disponible de CS para la transfusión sigue siendo la donación. Un colectivo suficientemente numeroso de personas altruistas y responsables, que donan sangre de forma repetida, constituye el primer elemento para garantizar la seguridad transfusional. El concepto de donación no retribuida es el expresado por el Consejo de Europa: "La donación se considera voluntaria y no remunerada cuando la persona dona sangre, plasma o componentes celulares de forma altruista y no recibe compensación económica, ya sea en efectivo o en otra forma que pudiera ser considerada como sustituto del dinero, incluyendo un tiempo libre en el trabajo superior al razonable para el desplazamiento y la donación". La donación retribuida no es segura, porque puede inducir al donante a ocultar datos de su salud que pueden comprometer la salud del receptor y la del propio donante.

Los donantes aptos para la donación han de cumplir unos criterios de selección contemplados en la normativa estatal que recoge el anexo II del Real Decreto 1088/2005. La encuesta de selección añade criterios suplementarios relacionados, por ejemplo, con el país de procedencia y otros

datos epidemiológicos. Existen donaciones especiales, como las realizadas por aféresis y las donaciones predeposición para transfusión autóloga, a las que se aplican condiciones específicas.

Garantizar un suministro adecuado de sangre y CS para las necesidades del país, hace imprescindible el mantenimiento de una base de donantes activa y suficientemente amplia. Esto requiere implementar estrategias para fidelizar a los donantes habituales, además de promover estrategias para lograr la incorporación continua de nuevos donantes. En esta tarea la promoción de la donación, dirigida a distintos colectivos ejerce un papel fundamental.

Diversos aspectos de la promoción de la donación deberían incluirse en materias educativas durante el periodo académico, desde la escuela a la universidad, para dar a conocer el proceso integral de la donación y difundir principios de utilidad, necesidad y solidaridad, inherentes a la donación de sangre.

3.3. EL PROCESAMIENTO DE LA SANGRE TOTAL.

Incluye el fraccionamiento de la misma para conseguir CS y el estudio analítico apropiado (pruebas serológicas, inmunohematológicas, y de detección del genoma viral) de las donaciones y donantes.

La capacidad de separar los CS de la sangre total en la década de los 60, marcó un hito en la historia del tratamiento transfusional. En general, podemos obtener 3 CS a partir de una sola donación, lo que significa que se pueden beneficiar diferentes pacientes. De este modo se optimiza el uso de un bien escaso, los pacientes reciben sólo el CS necesario y se reduce el riesgo de reacción transfusional. En definitiva, la terapia de componentes tiene ventajas de índole logística, económica y ética.

Los CS son las unidades terapéuticas de la sangre, que pueden ser preparados mediante centrifugación, filtración y congelación, aplicando la metodología convencional de un Centro de Transfusión. En los últimos años se ha incrementado la informatización y la automatización, y se han incorporado nuevos procedimientos en las áreas de obtención y preparación de componentes. Así, por ejemplo, actualmente en la mayoría de los Centros de Transfusión españoles se realiza la leucodepleción por filtración de todos los

CS celulares en el momento de su preparación, siendo el contenido residual de leucocitos inferior al millón por unidad.

Para obtener CS idóneos, a veces es preciso realizar en ellos alguna modificación o tratamiento adicional, ya sea para minimizar algún tipo de reacción o para aumentar la seguridad transfusional. En este marco se sitúa la irradiación gamma, que produce una inhibición de los linfocitos T presentes en los CS. Los pacientes con riesgo clínico de desarrollar la enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-AT), deben recibir CS irradiados ya que esta técnica resulta eficaz en la profilaxis de dicha complicación. Son pacientes de riesgo los que se hallan en situación de inmunosupresión y los que reciben CS de un donante con el que comparten antígenos HLA.

Para la transfusión pediátrica, en ocasiones es preciso fraccionar y/o alicuotar un CS en varias dosis, esto facilita el uso de varias fracciones procedentes de un solo donante para el mismo receptor.

Otra modificación en los CS es el lavado de hematíes o plaquetas, con el fin de retirar algún posible componente (proteína, anticoagulante) causante de algunas reacciones.

Aunque se apliquen las medidas de seguridad establecidas para todas las donaciones, persiste un riesgo microbiológico residual mínimo. Para afrontarlo, desde hace años se emplean estrategias de inactivación o reducción de patógenos aplicadas al plasma, y más recientemente también a las plaquetas. En el momento actual, la tecnología de inactivación/reducción de patógenos aplicada a hematíes está en una fase avanzada de investigación. La reducción de patógenos tiene por objeto inactivar virus, bacterias y parásitos presentes en los CS, que puedan tener efectos nocivos en el receptor de la transfusión, sin comprometer la eficacia terapéutica del CS ni causar efectos adversos.

Es recomendable que siempre que se lleve a cabo alguna modificación en los CS, como introducción de una nueva solución aditiva, anticoagulante, un nuevo sistema de leucodepleción, etc., o se instauren estrategias para obtener un nuevo CS, el proceso se documente, y que se defina un plan de validación que contemple los parámetros y/o variables a evaluar.

3.4. LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS.

De acuerdo con la normativa legal, a todas las donaciones se les realizarán las siguientes determinaciones:

1. Grupo sanguíneo ABO y Rh (D).
2. Escrutinio de anticuerpos irregulares antieritrocitarios.
3. Pruebas para la detección de agentes infecciosos:
 - Sífilis: pruebas serológicas.
 - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB).
 - Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana I/II (VIH).
 - Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC).
 - Detección genómica directa del VHC.
 - Otras pruebas que se consideren necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos, en determinados donantes, por sus circunstancias epidemiológicas concretas.

A pesar de las pruebas realizadas para la detección de agentes infecciosos (serología y detección genómica) existe aún un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión, no fácil de precisar y que varía según la zona geográfica de España.

Según los últimos datos publicados (*Álvarez do Barrio, M. Blood Transfusion 2014; 12 (Suppl 5): s913-14*), el riesgo estimado, en nuestro país, de transmisión de VHC es de 0,19 por millón de donaciones (1/5.260.000), el de VIH-1 de 1,9 por millón de donaciones (1/526.000), y el de VHB de 7,8 por millón de donaciones (1/128.000).

Con el fin de establecer las actuaciones a seguir en relación con el resultado de las pruebas de cribado de agentes infecciosos, existen algoritmos destinados a estandarizar la interpretación de tales resultados. En base a ellos, únicamente serán aceptadas las donaciones con resultados inequívocamente negativos.

3.5. EL ETIQUETADO DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS.

Finalmente, cada uno de los CS obtenidos subsidiarios de transfusión, que cumplen los requisitos vigentes de calidad del producto y de idoneidad en relación al cribado analítico, deben ser etiquetados. La etiqueta portará información sobre los siguientes aspectos:

- Denominación oficial del componente, incluyendo cualquier modificación realizada en su composición final.
- Identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la donación.
- Nombre y dirección del Centro de Transfusión procesador.
- Grupo ABO y Rh (D). Otros sistemas antigénicos cuando sea necesario.
- Resultado del escrutinio de anticuerpos irregulares antieritrocitarios, y su identificación si procede.
- Resultados de las pruebas de detección de agentes infecciosos.
- Fechas de extracción y caducidad (y hora, cuando sea necesario).
- Volumen del CS.
- Denominación, composición y volumen del anticoagulante y/o, en su caso, de la solución aditiva.
- Temperatura y condiciones de almacenamiento.
- Instrucciones sobre la utilización del CS.

3.6. EL ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS.

Los diferentes CS deben almacenarse en las condiciones y a la temperatura que especifica la normativa. Los preparados de hematíes, generalmente en solución aditiva se mantendrán a temperatura entre 2 y 6° C, por un periodo máximo de 42 días. Los preparados de plaquetas se conservarán entre 20 y 24° C durante 5 días, este periodo puede ampliarse a 7 días si se emplean métodos o sistemas de detección o reducción de contaminación bacteriana.

Los componentes de plasma se almacenan congelados y su tiempo máximo de almacenamiento dependerá de la temperatura de congelación, pudiendo llegar hasta los 36 meses.

El transporte de los CS desde el Centro de Transfusión al Servicio de Transfusión se hará en las condiciones adecuadas para asegurar que durante el trayecto se conserve la temperatura óptima para cada CS, los hematíes de 1-10°C, los componentes de plaquetas de 18-24°C y el plasma se mantenga congelado.

El transporte de los CS a las áreas clínicas debe ser rápido, ya que los CS deben estar el mínimo tiempo posible fuera de su temperatura de almacenamiento, así en el caso de los hematíes si pasan más de 30 minutos no debería utilizarse la unidad "regla de los 30 minutos". En relación con esto hay varios estudios que no han encontrado menoscabo de sus propiedades y viabilidad aunque pasen horas pero la restricción viene impuesta por la posible contaminación bacteriana, algunos autores apuntan que este tiempo se podría alargar a 1 hora.

El equipamiento utilizado tanto para el almacenamiento como para el transporte de los diferentes CS debe cumplir unos requerimientos técnicos, así como estar sujeto a métodos de validación que aseguren la calidad de los CS.

3.7. LA TRANSFUSIÓN DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS.

La transfusión de CS tiene como objeto el tratamiento de procesos específicos en pacientes que requieren esta terapia, cuando no puede ser sustituida por otra alternativa. La indicación de la transfusión de CS obedece a unos objetivos básicos como mantener o aumentar el transporte de oxígeno a los tejidos, corregir una hemorragia y normalizar trastornos de la coagulación.

La seguridad del acto transfusional se apoya en tres pilares fundamentales: la correcta indicación, basada en una valoración minuciosa del índice beneficio/riesgo, la elección del CS más idóneo y la elección de una dosis correcta. En definitiva, es necesario hacer un uso óptimo de la sangre. Esto requiere utilizar una serie de herramientas entre las que se encuentran guías o recomendaciones de uso de los CS, con el fin de facilitar una práctica transfusional uniforme y eficiente, incluyendo normas o pautas a seguir

en situaciones que por sus características especiales precisan un trato diferenciador.

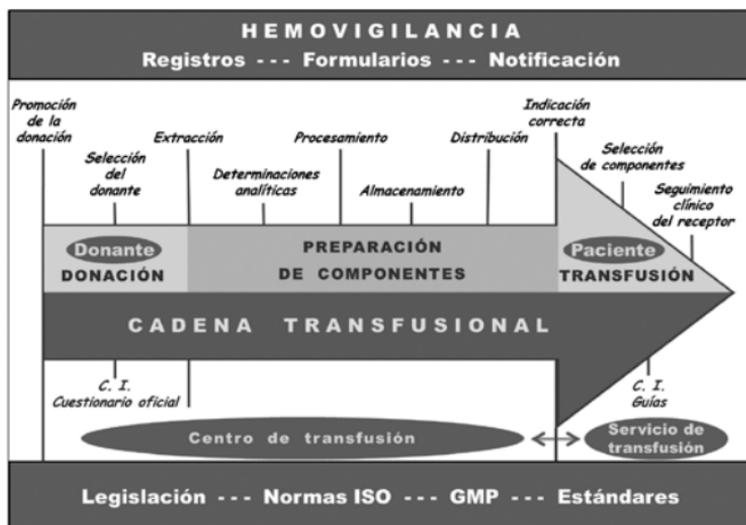
En la misma línea debe actuar el Comité Hospitalario de Transfusión, estructura organizativa que debe promover la elaboración e implantación de medidas para alcanzar el uso óptimo de los CS, y que sirve de nexo entre los Servicios de Transfusión, las unidades clínicas y los Centros de Transfusión.

Además, el acto transfusional debe ir acompañado de la información al paciente y de su consentimiento, respetando la normativa al respecto (capítulo IV del RD 1088/2005. Convenio de Oviedo).

Aunque la transfusión proporciona beneficios clínicos incuestionables, también puede producir algunos efectos adversos.

Con el fin de conocer su magnitud y poder prevenirlos, se ha desarrollado un programa de Hemovigilancia (HV) que incluye la detección, registro y análisis de la información relativa a tales efectos. En realidad, el espectro de actuación de la HV abarca todas las fases de la cadena transfusional (Figura 1).

Figura 1. Áreas de actuación de la Hemovigilancia



Para trabajar con unos criterios de calidad y requisitos mínimos en cada uno de los eslabones de la cadena transfusional, existe un marco legal expresado en el Real Decreto 1088/2005 (*BOE 225 del 20 de septiembre de 2005*) y normas o guías, que regulan todas las actuaciones desde la donación hasta la transfusión al paciente.

El registro de los datos en los distintos puntos de la cadena transfusional constituye una fuente de información y de conocimiento, que facilita no sólo la búsqueda de hallazgos de forma inmediata sino también a largo plazo.

3.8. FUENTES ADICIONALES:

1. Real Decreto 1088/2005. Accesible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf>
2. Manual de Uso Óptimo de la Sangre (6. Información indispensable sobre los componentes sanguíneos). Accesible en: <http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/EU%20Blood%20Manual%20Spanish.pdf>
3. Estándares en Transfusión Sanguínea CAT, 4º edición (2012)
4. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Ed: Council of Europe publishing, 17th edition, 2013. Accesible en: <http://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-guides-1608.html>
5. Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom, 8th edition, 2013. Accesible en: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/red-book>
6. Guidelines for the administration of blood products. Australian and New Zealand Society of blood transfusion Ltd. 2nd edition, 2011. Accesible en: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/ANZSBT_Guidelines_Administration_Blood_Products_2ndEd_Dec_2011_Plain_tables.pdf
7. Safe blood components. Key elements. World Health Organization 2005. WHO/EHT/05.0.1
8. Developing a national policy and guidelines on the clinical use of blood. Recommendations. World Health Organization. Blood transfusion safety. WHO/BCT/BTS/01.3.
9. Álvarez do Barrio, M. Situación actual y previsión de riesgos infecciosos asociados a la transfusión (s-3-3). Abstract Book. 25 Congreso Anual de la SETS. Blood Transfusion 2014; 12 (Suppl 5): s913-14.

SECCIÓN 4: ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA DONACIÓN Y LA TRANSFUSIÓN

4.1. INTRODUCCIÓN.

La donación y transfusión sanguínea están sometidas a una amplia regulación que tiene sus bases en diferentes documentos de diverso rango y de ámbito europeo, nacional o autonómico.

No es el objetivo de este capítulo hacer una descripción exhaustiva de toda esta regulación, sino centrarse en aquellos aspectos relacionados con el marco ético y legal que regula la relación médico-paciente en lo que respecta a la terapia transfusional.

4.2. TRANSFUSIÓN.

4.2.1. Responsabilidad legal de la prescripción de componentes sanguíneos.

Desde el punto de vista facultativo, la responsabilidad legal de la administración de un componente corresponde al médico que ordena su administración. A lo largo de un proceso asistencial es frecuente que el paciente sea atendido por diferentes facultativos, alguno de los cuales ha podido tener alguna participación previa en el proceso transfusional. Así, dependiendo de la organización de cada institución, la cumplimentación de un formulario de reserva o la solicitud del consentimiento informado han podido ser realizados previamente por un médico distinto al que finalmente realiza o confirma la prescripción. Si bien la prestación de un servicio sanitario es una labor de equipo, la prescripción farmacéutica o de terapia transfusional es un *acto de responsabilidad individual*.

Cada institución debe disponer de los mecanismos de registro que permitan: la identificación inequívoca del médico responsable, la fecha y hora de la prescripción, así como el tipo y número de unidades o componentes que se ordena administrar. La prescripción debe ser clara y precisa, incluyendo recomendaciones específicas cuando se requieran, tales como la administración de premedicación o un determinado ritmo de infusión.

Los registros pueden ser manuscritos o realizarse con aplicaciones electrónicas.

El facultativo deberá prescribir el componente más adecuado, en la dosis correcta y en el momento más apropiado. Para ello deberá disponer de un nivel suficiente de competencia en este campo y deberá conocer y cumplir los procedimientos establecidos en su institución.

Es obligación de todo el equipo que atiende al paciente, pero especialmente del facultativo que ordena una transfusión, conocer aquellos antecedentes del paciente que puedan afectar el resultado del tratamiento. Deberá saber, y así estará documentado, si el paciente ha tenido alguna reacción transfusional previa, de qué tipo y gravedad, o si el paciente pertenece a algún grupo de riesgo que requiera alguna consideración especial (por ejemplo: transfusión de componentes irradiados).

En las situaciones de urgencia vital son perfectamente aceptables las órdenes verbales, emitidas personalmente por el facultativo, o a través de personal sanitario delegado. En esta situación la prioridad es la atención médica inmediata. En cuanto sea posible, todas las órdenes realizadas se emitirán en el formato normalizado, incluso aunque el paciente haya fallecido, garantizando la trazabilidad del proceso.

4.2.2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

La información al paciente es un proceso gradual dentro de la relación que se establece entre el profesional sanitario y el paciente. El profesional debe respetar las decisiones del paciente de acuerdo a sus valores, como clara expresión de su autonomía moral siendo aplicables las siguientes disposiciones: Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Oviedo 1997) y Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

La obtención del consentimiento informado consta de dos fases: información acorde a las necesidades del paciente y toma de decisión libre y voluntaria.

El proceso de información es fundamentalmente verbal y progresivo. Todo profesional que interviene en el proceso asistencial está obligado a cumplir los deberes de información y documentación clínica, especialmente a instancias del paciente.

Recabar el consentimiento por escrito, en un documento específico, no es un imperativo legal. Sin embargo, si lo es documentar claramente en la historia clínica que se obtuvo y con las garantías exigibles, por lo que disponer de un documento específico de consentimiento escrito para la transfusión es el mejor procedimiento. Éste es igualmente el que tiene una mayor validez en caso de alguna reclamación o queja por parte del paciente.

El consentimiento no siempre es obtenido por el facultativo que ordena la transfusión, pero éste debe comprobar que se obtuvo y que el paciente no tiene ninguna duda o ha procedido a su revocación, ya que el Real Decreto 1088/2005 establece literalmente en su capítulo IV: "siempre que sea posible el médico que establezca la indicación recabará, después de explicarle los riesgos y beneficios de esta terapéutica, así como sus posibles alternativas, la conformidad del paciente según lo dispuesto en la Ley 41/2002".

4.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

La información contenida en el documento debe ser comprensible, veraz, adecuada, oportuna y suministrada con la suficiente antelación. Los documentos de consentimiento normalizados garantizan la uniformidad de la información. Deben ser revisados y aprobados por grupos multidisciplinares como el Comité de Transfusión Hospitalaria y/o Ética Asistencial.

El paciente recibirá información en función de sus facultades y grado de comprensión, incluso si tiene su capacidad limitada, para ello el facultativo deberá adaptar la información escrita a las circunstancias de cada paciente. Todo ello sin perjuicio de que se facilite dicha información a quien asuma su representación, o si carece de representante legal, a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

Los documentos de consentimiento contendrán al menos los siguientes apartados: datos del centro, servicio médico y actores (paciente y médico); identificación, naturaleza, descripción y finalidad del procedimiento; tratamientos alternativos si los hubiera; riesgos típicos, atípicos graves y personalizados; fecha y firma de los actores, información sobre revocación del consentimiento y ofrecimiento para facilitar más información o resolver dudas.

La solicitud de consentimiento no estará nunca dirigida a buscar una decisión determinada del paciente, y no se convertirá en un mero acto administrativo.

4.2.4. INFORMACIÓN A FAMILIARES O ALLEGADOS.

Las personas del entorno del paciente tendrán derecho a la información, siempre que el paciente lo permita de manera expresa o tácita. Si el paciente es competente y mayor de edad, puede prohibir que se informe a cualquier otra persona.

4.2.5. RENUNCIA DEL PACIENTE A SER INFORMADO. DELEGACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Si el paciente renuncia voluntariamente a ser informado, se deberá respetar su voluntad, solicitando señale a la persona en quien delega. La renuncia expresa, así como el nombre de la persona que recibirá la información, deberán ser documentados en la historia del paciente.

La renuncia voluntaria estará limitada por el interés de la salud del paciente, estando el médico obligado a informar en situaciones en las que, para salvaguardar la integridad física del paciente, se deban tomar decisiones inmediatas, o si considera que la persona delegada actúa en claro perjuicio del paciente. En estos casos el paciente será conminado a escuchar toda la información que el médico considere necesaria y a ratificar por escrito que ha recibido y entendido la información.

4.2.6. CONSENTIMIENTO POR REPRESENTACIÓN: MENORES Y PACIENTES INCAPACITADOS.

El consentimiento que se preste por sustitución obedecerá siempre al principio general de actuación a favor del paciente y del respeto a su dignidad. En todos los supuestos se hará constar en la historia las circunstancias que concurran y en caso de que exista sentencia declarativa de incapacidad, se incorporará una copia de la misma.

Los supuestos en los que la ley prevé la prestación del consentimiento por representación son: pacientes incapacitados legalmente, pacientes que por su estado físico o psíquico no sean competentes, pacientes menores de 16 años no emancipados.

La ley establece en los 16 años la mayoría de edad sanitaria. Por tanto los pacientes con 16 años cumplidos serán quienes otorguen el consentimiento, con independencia de que sus padres o tutores sean informados, ya que estos son los que tienen la patria potestad. La patria potestad es el conjunto de derechos y deberes que la ley confiere a los padres de las personas menores de edad legal y que ha de ejercerse siempre en beneficio del menor.

En caso de que el paciente tenga un cónyuge mayor de edad, la representación se otorga generalmente a éste con preferencia sobre los padres.

Si el menor no tuviera padre o tutores, la ley considera que la representación corresponde a los familiares de grado más próximo, y dentro del mismo grado a los de mayor edad.

Se establece que los menores entre 12 y 16 años deben ser informados y escuchados, ya que se les supone un grado de capacidad y madurez suficiente para participar en el proceso de decisión. Conviene señalar que en algunas comunidades autónomas se han emitido informes por parte de Comités de Bioética que consideran que los pacientes de 14 a 18 años pueden emitir documentos de voluntades anticipadas y rechazar tratamientos, estas recomendaciones rebajan de facto en dos años la mayoría de edad sanitaria. No obstante, en todos estos supuestos viene claramente recogido que si el facultativo considera que la opinión del menor puede estar viciada, se planteará el conflicto al Juez o al Ministerio Fiscal.

4.2.7. EXCEPCIONES AL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Legalmente existen dos situaciones de excepción: la urgencia vital y la situación de necesidad terapéutica.

Cuando exista una situación de riesgo inmediato y grave para la integridad del paciente, salvo que el paciente haya expresado de manera reciente y por escrito su negativa a recibir el tratamiento (instrucciones previas), el médico estará exento de solicitar el consentimiento informado verbal o escrito. Esta situación deberá ser debidamente documentada en la historia del paciente.

Respecto al segundo supuesto de excepción, lo que se conoce como situación de necesidad terapéutica, es de difícil aplicación a la terapia transfusional. Esta situación se produce, cuando a juicio del facultativo el proceso de información puede dañar psíquicamente y de manera grave al paciente. En este caso el facultativo podría actuar en mejor interés del mismo, sin mediar información. De considerarse esta situación, deberá justificarse debidamente en la historia clínica del paciente y deberá informarse a los familiares o allegados.

4.2.8. NEGATIVA A RECIBIR TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL.

El rechazo a un tratamiento, cuando este se considera de necesidad vital, plantea siempre un grave conflicto ético y jurídico. En él se enfrentan, el derecho fundamental a la libertad y autonomía del paciente, con el deber ético y moral del profesional sanitario y de las instituciones que tienen que salvaguardar los derechos fundamentales de los ciudadanos.

En estos casos el médico no debe enfrentarse con el paciente, juzgar o discutir sus motivos o razones o tratar de doblegar su voluntad. No se pueden exigir ni se deben documentar las razones por las que el paciente se niega al tratamiento, sean estas de índoles religiosa o de otro tipo.

Aunque en los últimos años se han redactado nuevas leyes y regulaciones, este tipo de conflictos persiste, y existen situaciones de muy difícil resolución.

Como principio general el médico actuará a tenor de la capacidad legal del paciente.

Pacientes con capacidad legal para decidir:

- El paciente adulto (>18 años), el mayor de edad sanitaria (>16 años) y el menor emancipado (>14 años, legalmente emancipado), en el ejercicio absoluto de su voluntad tienen pleno derecho a rehusar el tratamiento. Si se cumplen las salvaguardas legales, el médico deberá siempre respetar la decisión del paciente.
- Cuando la negativa la ejerce una persona menor de edad legal, pero mayor de edad sanitaria, la ley establece que sus tutores o cónyuge serán informados y su opinión tenida en cuenta para la toma de decisiones, pero no autoriza a que la opinión de estos últimos prevalezca sobre la del paciente.
- Existe una situación clínica especialmente difícil que es la de la mujer mayor de edad en estado de gestación de un feto viable, es decir con expectativas de sobrevivir sin graves secuelas fuera del seno materno. En este caso pueden entrar en conflicto el derecho de autonomía materno con el derecho del que va a nacer. El ordenamiento otorga especial protección al *nasciturus*, simulando que ha nacido para todos los efectos que le sean favorables. En este caso se deberá realizar una consulta judicial urgente sobre cómo actuar en el caso de riesgo de muerte fetal.

Pacientes sin capacidad legal para decidir:

- Pacientes mayores de edad, no previamente incapacitados, pero que por su situación clínica tienen sus capacidades cognitivas anuladas o seriamente comprometidas. Esta situación de incapacidad la puede determinar el médico con carácter de urgencia, pero tendrá sólo carácter temporal hasta que mejoren las condiciones del paciente.
- Cuando el paciente tiene una edad comprendida entre los 12 y 16 años, la ley establece que su opinión deberá ser escuchada, pero no se le otorga capacidad legal para decidir.
- En el caso de los menores de 12 años, se considera que éstos no tienen madurez suficiente para manifestar su determinación, pero los padres o tutores no pueden tomar decisiones que vayan en contra de sus derechos fundamentales, entre ellos la vida. Así:

- Cuando la renuncia fuera de los padres o tutores, pero no del menor, prevalecerá la opinión de éste último.
- Si el menor se negara, pero no sus padres o tutores, prevalecerá la opinión de los tutores.
- Si ambos se negaran, se solicitará de inmediato la intervención judicial.

Circular de la Fiscalía General del Estado.

En Octubre de 2012, el entonces Fiscal General del Estado, emitió unas instrucciones destinadas a la actuación de la fiscalía en el caso de todos los menores de edad legal (18 años) que rechazaran la transfusión en situaciones de riesgo vital.

En este documento se insta al médico a plantear el conflicto ante el juez de guardia, directamente, o a través del fiscal, pero en situaciones muy urgentes, se indica que el médico puede directamente aplicar el tratamiento frente a la voluntad de los padres, estando su conducta plenamente amparada.

En todo caso, los fiscales deberán emitir sus dictámenes con carácter preferente y urgente y promover ante el juzgado de guardia un expediente de jurisdicción voluntaria.

Debe tenerse en cuenta que estas son recomendaciones dadas a los fiscales sobre cómo interpretar o aplicar la legislación, pero no constituyen una doctrina legal por sí mismas. Estas recomendaciones de la fiscalía pueden entrar en conflicto con el grado de autonomía que establece la mayoría de edad sanitaria.

Deberes con el paciente que rechaza el tratamiento.

En todos los casos el facultativo administrará todos los tratamientos alternativos que estén disponibles y que el paciente no haya rechazado. Esto viene directamente recogido en el Código Deontológico de la Organización Médica Colegial, artículo 9.4. "El médico en ningún caso abandonará al paciente que necesitara su atención por intento de suicidio, huelga de hambre o rechazo de algún tratamiento."

Se recomienda que cada institución establezca protocolos para la actuación en situaciones urgentes, pero también en situaciones previstas, empleando lo antes posible o anticipadamente todos los tratamientos alternativos. La ley establece que, si no existiera ningún tipo de tratamiento alternativo, el paciente deberá solicitar el alta voluntaria, y si éste se negara, la ley establece igualmente que se puede solicitar la intervención judicial para que dirima sobre la conveniencia del ingreso. Esta situación, si bien prevista legalmente, raramente se produce.

Algunas consideraciones legales de estos conflictos.

- Siempre que el facultativo tenga dudas, realizará una consulta judicial y consultará al Comité de Ética Asistencial. Siempre que sea posible se tomarán decisiones colegiadas.
- Si el médico no respetara el derecho de autonomía del paciente mayor de edad legal y competente, podría ser acusado de atentando contra la integridad física y moral del mismo.
- Cuando el médico, en espera de una decisión judicial, ordenara transfundir a un menor de edad de 16 años por urgencia vital, se considera que no incurrirá en responsabilidad. A tenor de las recomendaciones dadas por la fiscalía tampoco lo haría en el menor de 18 años.
- Cuando la autoridad judicial no autorice la transfusión, el médico quedará eximido de responsabilidad respecto a los daños producidos por la omisión de este tratamiento
- Si el facultativo tuviera objeciones de conciencia podrá solicitar ser sustituido por otro profesional, sin perjuicio de que, si no fuera posible dicha sustitución, o en situación de urgencia, estará obligado a atender al paciente.

Documentos de voluntades anticipadas.

Vienen regulados por la ley 1/2006 de 3 Marzo. El testamento vital, o la voluntad vital anticipada, es un derecho que pueden ejercer los ciudadanos para dejar constancia por escrito qué tipo de tratamiento desean o no recibir en el final de su vida, en caso de encontrarse en una situación de enfermedad irreversible y sin capacidad para decidir sobre su propio proceso médico.

Cada comunidad autónoma dispone de un registro al que el personal sanitario puede acceder.

Si el paciente ha establecido que no desea soporte transfusional, su voluntad deberá ser respetada.

4.3. PRODUCTOS NO SEÑALADOS ESPECÍFICAMENTE EN EL RD 1088/2005 Y PRODUCTOS SANGUÍNEOS NO DESTINADOS A USO TRANSFUSIONAL.

La legislación vigente establece las normas tanto para la administración de componentes sanguíneos alogénicos como autólogos. Sin embargo, aunque el RD 1088/2005 habla de productos autólogos, en su desarrollo se refiere exclusivamente a la autodonación predeposito.

Tampoco en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de Julio se hace mención clara a estos productos y quedan igualmente excluidos en el RD 1301/2006 sobre la obtención y uso de células y tejidos humanos.

Se ha suscitado mucha controversia sobre si determinados productos derivados de la sangre, que no se utilizan para uso transfusional, son componentes sanguíneos o son medicamentos. Algunos aspectos de esta controversia han sido soslayados, ya que ha sido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) la que ha procedido a regularlos.

Así, en Mayo de 2013 la AEMPS publicó una resolución por la que se establece el uso terapéutico del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como “medicamento” de uso humano para atender necesidades especiales. Posteriormente emitió un informe sobre el uso del plasma rico en plaquetas, al que se define como medicamento, y en el que se establecen requisitos de calidad y trazabilidad, indicando que la notificación de efectos adversos debe realizarse al sistema de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma.

Si se utilizara algún componente de la sangre para un uso no transfusional, y no existiera ningún tipo de regulación, se recomienda realizar un procedimiento escrito de consentimiento informado siguiendo las recomendaciones del RD 1088/2005. Si el proceso es experimental, en proceso de validación, si forma parte de una investigación o ensayo

clínico, o se desconocen sus posibles efectos, se informará al paciente. Si el producto debe ser almacenado, conservado bajo ciertas condiciones, manipulado o autoadministrado por el propio paciente deberán darse instrucciones escritas al paciente, con copia de las mismas en el historial clínico del paciente.

4.4. MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE Y DEL PLASMA HUMANO.

La albúmina, los concentrados de factores de la coagulación no recombinantes, las inmunoglobulinas tienen la consideración de “medicamento hemoderivado” según se recoge en el Real Decreto 710/2002, por el que se modifica el Real Decreto 414/1996, en que se regulaban los productos sanitarios, en lo referente a los que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos. Así mismo el RD 1345/2007, de 11 de octubre regula, el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

En él se establece que dichos medicamentos se someterán a prescripción restringida:

- a) A causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserven para tratamientos que sólo puedan utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario).
- b) Se utilicen en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas).
- c) Estén destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo que requerirá, en su caso, prescripción por determinados médicos especialistas y una vigilancia especial durante el tratamiento (Medicamentos de Especial Control Médico).

No se establece explícitamente en ninguna norma o regulación la obligatoriedad del documento de consentimiento informado escrito para la prescripción de los medicamentos derivados de la sangre, pero parece razonable recomendar el uso de un documento de consentimiento específico cuando: existan riesgos significativos con su administración, se administren para indicaciones no aprobadas en la ficha técnica o en la Guía de uso del Fármaco establecida en la institución sanitaria.

En cualquier caso existe siempre la obligación de informar verbalmente al paciente de la naturaleza del medicamento que se le suministra y de sus eventuales efectos secundarios. La prescripción de estos fármacos deberá estar documentada en un documento de órdenes terapéuticas con total trazabilidad del tipo de producto y del facultativo responsable. Los efectos adversos no conocidos o muy graves estarán sujetos a su comunicación según lo establecido en las regulaciones de farmacovigilancia de ámbito estatal o autonómico.

4.5. HEMOVIGILANCIA.

La Orden SCO/322/2007 de 9 de Febrero establece los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. En ella se establece la obligatoriedad de comunicar dichos efectos a la autoridad sanitaria competente siguiendo los principios de confidencialidad y protección de datos de carácter personal. En cada comunidad autónoma se dispone de regulaciones que desarrollan esta orden y establecen el procedimiento.

4.6. FUENTES ADICIONALES.

1. Real Decreto 710/2002, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, en lo referente a los que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-14590>
2. Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188>

3. Real Decreto 1088/2005 por los que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2005-15514>
4. Ley 1/2006 de voluntades anticipadas.
<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-6090&p=20060311&tn=0>
5. Real Decreto 1343/2007, de 11 de octubre, por el que se establecen normas y especificaciones relativas al sistema de calidad de los centros y servicios de transfusión.
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-18918>
6. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638>
7. AEMPS. Plasma rico en plaquetas. 2013.
<http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
8. Orden SCO/322/2007 por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos.
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-3383>
9. Orden SPI/2101/2011 por el que se modifica el anexo V Real Decreto 1088/2005 por los que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-12968>
10. Circular sobre el tratamiento sustantivo y procesal de los conflictos ante transfusiones de sangre y otras intervenciones médicas sobre menores de edad en caso de riesgo grave.
https://www.fiscal.es/fiscal/PA_WebApp_SGNTJ_NFIS/descarga/CIRCULAR%201-2012.pdf?idFile=7b9a2a61-9fd8-4422-9f76-cabecec2961e
11. Real Decreto Ley 9/2014 por el que se establecen se establecen la norma de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-7065>



SECCIÓN 5: SOLICITUD DE TRANSFUSIÓN

La solicitud de transfusión o instrucción escrita para solicitar una transfusión, es una prescripción médica, que debe contener todos los elementos necesarios para una correcta práctica transfusional.

En toda solicitud ha de especificarse claramente toda la información que permita:

- La correcta identificación del receptor: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, sexo y localización.
- Indicación de la transfusión: motivo de la transfusión y diagnóstico.
- Componente requerido: producto y cantidad (número de unidades o volumen en pacientes pediátricos), así como indicaciones específicas como: irradiación, procedente de donante con serología Citomegalovirus (CMV) negativo, etc.
- Identificación clara del médico prescriptor.
- Fecha y hora de la solicitud y grado de urgencia (urgente, desesperada, en el día, reserva operatoria, etc.).
- Antecedentes personales: transfusiones previas, historia obstétrica, anticuerpos conocidos o reacciones adversas anteriores.
- Asimismo, se recomienda que figuren los parámetros hematológicos.

La utilización en algunos Servicios de Transfusión de la solicitud de transfusión electrónica ha significado, además de la simplificación en la forma de trabajar, una optimización tanto del tiempo como de los recursos. Dicha solicitud ha de reunir los mismos criterios de aceptación que las solicitudes de transfusión tradicionales.

En todo momento, puede haber un seguimiento del estado en que se encuentra la solicitud, facilitando que la transfusión pueda realizarse en el tiempo convenido. La posibilidad de modificar la misma hace que sea una forma de trabajar práctica y flexible.

SECCIÓN 6: MUESTRA PRETRANSFUSIONAL

La correcta identificación del paciente en el momento de la extracción de la muestra pre-transfusional es una de las claves para evitar los errores en la administración de componentes. La administración errónea de un concentrado de hemáties ABO incompatible provoca la mayoría de las reacciones hemolíticas mortales. Los errores de identificación pueden ocurrir en cualquiera de los tres puntos críticos:

1. En el momento de la extracción de la muestra.
2. Durante la realización de las pruebas de compatibilidad pre-transfusional.
3. En el momento de la transfusión.

Los Servicios de Transfusión deberán tener un procedimiento operativo que permita garantizar la adecuada identificación del paciente, de las muestras pre-transfusionales y de los componentes sanguíneos administrados.

- Debe realizarse siempre la **identificación positiva del paciente** (nombre y dos apellidos y siempre que se pueda fecha de nacimiento) en la cabecera del enfermo antes de realizar la extracción de las muestras pre-transfusionales, pudiendo verificarse la identidad de paciente con los mecanismos propios de comprobación de cada centro (p.ej. pulsera identificativa).
- La identificación positiva del paciente consiste en preguntar al paciente por su nombre, dos apellidos y fecha de nacimiento, y dejar que sea el paciente quien responda.
- Cuando la identificación positiva no sea posible (enfermos pediátricos, inconscientes, con demencia, o con barreras de lenguaje) la identificación se realizará preguntando el nombre, dos apellidos y fecha de nacimiento del paciente al familiar, cuidador o responsable hospitalario; y dejar que sea esta persona quien responda.
- El proceso de identificación del paciente puede ser realizado con mayor eficacia con la ayuda de **sistemas que incorporan las tecnologías**

de información, como son los que emplean códigos de barras o radiofrecuencia. Los hospitales deben valorar, cuando lo crean apropiado, la aplicación de estas tecnologías para monitorizar el proceso de transfusión, en particular la comprobación de la identificación positiva del paciente, la identificación de las muestras pre-transfusionales, el componente sanguíneo y el personal que transfunde.

- El etiquetaje de los tubos de las muestras pre-transfusionales debe realizarse siempre en la cabecera del enfermo, en el momento de la extracción.
- Las muestras deben extraerse en la cabecera del paciente, en tubos cerrados,
- Debe reflejar el estado inmunológico del paciente teniendo una caducidad de 72 horas, si existen antecedentes de embarazo o transfusión en los últimos 3 meses. En el resto de casos la muestra tendrá una validez a valorar según las características de cada centro.
- Si la muestra se obtiene de una vía central o periférica en uso, será necesario desechar los primeros 10 mL.
- La persona responsable de la extracción ha de estar claramente identificada, así como la fecha y hora de la extracción.
- En situaciones de emergencia cada hospital debe tener un mecanismo específico para la identificación de la muestra y del receptor.

SECCIÓN 7: ACTO TRANSFUSIONAL

7.1. ACTUACIONES PREVIAS.

- Revisar las órdenes médicas para confirmar la transfusión y la forma en que ha de realizarse, componente, cantidad, ritmo y si ha de administrarse alguna premedicación.
- Realizar una **identificación positiva del paciente** (nombre y dos apellidos y siempre que se pueda fecha de nacimiento) antes de la administración del componente sanguíneo; pudiendo verificarse la identidad de paciente con los mecanismos propios de comprobación de cada centro (p.ej. pulsera identificativa). Recordad que los errores de identificación del receptor son los responsables de la mayoría de accidentes transfusionales. La administración equivocada de un concentrado de hematíes ABO incompatible provoca la mayoría de las reacciones hemolíticas mortales.
- La identificación positiva del paciente consiste en preguntar al paciente por su nombre, dos apellidos y fecha de nacimiento, y dejar que sea el paciente quien responda.
- Cuando la identificación positiva no sea posible (enfermos pediátricos, inconscientes, con demencia, o con barreras de lenguaje) la identificación se realizará preguntando el nombre, dos apellidos y fecha de nacimiento del paciente al familiar, cuidador o responsable hospitalario; y dejar que sea esta persona quien responda.
- El proceso de identificación del paciente puede ser realizado con mayor eficacia con la ayuda de **sistemas que incorporan las tecnologías de información**, como son los que emplean códigos de barras o radiofrecuencia. Los hospitales deben valorar, cuando lo crean apropiado, la aplicación de estas tecnologías para monitorizar el proceso de transfusión, en particular la comprobación de la identificación positiva del paciente, la identificación de las muestras pre-transfusionales, el componente sanguíneo y el personal que transfunde.

- Comprobar el número de identificación de la bolsa (en la cabecera del enfermo) y verificar que toda la información coincide con la esperada y que la unidad es la destinada al receptor.
- Comprobar el grupo sanguíneo del paciente se corresponde o es compatible con el de la unidad de sangre o componente.
- Comprobar la existencia de algún requerimiento especial de la unidad: irradiada, lavada, CMV negativa, fenotipada, etc.
- Realizar inspección visual de la bolsa: poros, roturas, etc.
 - Hematíes: la unidad que presente hemólisis, coágulos, distinto color respecto a los segmentos u otras unidades no deberá ser transfundida, retornándose al Servicio de Transfusión para descartar una posible contaminación.
 - Plaquetas: se ha de comprobar la presencia de remolinos.
 - Plasma: comprobar su total descongelación.
- Comprobar la fecha de caducidad del componente sanguíneo a transfundir.

7.2. EQUIPO DE TRANSFUSIÓN.

Todos los componentes sanguíneos deben ser administrados a través de un equipo estéril libre de pirógenos y con un filtro capaz de retener coágulos, fibrina y otras partículas dañinas para el receptor de la unidad.

El equipo estándar de transfusión incluye una cámara de goteo con un filtro en línea, con un tamaño de poro de 170-260 μm .

Es conveniente no llenar la cámara de goteo más de la mitad y purgar.

Un mismo filtro no podrá ser utilizado más de 4 horas. Cada servicio deberá establecer el número de unidades que puede transfundirse con un único filtro, según instrucciones del fabricante y el tipo de componente sanguíneo administrado.

Cuando esté indicado el calentamiento de la sangre (transfusión masiva, exanguinotransfusión, título alto de crioglobulinas, etc.) debe realizarse, con

aparatos especialmente diseñados y validados para este uso, con control de temperatura y alarma. La exposición a temperaturas superiores a 40°C puede producir hemólisis.

En situaciones en que se precise la infusión muy rápida existen en el mercado equipos diseñados para acelerar el ritmo de infusión. Es imprescindible seguir en cada caso las instrucciones del fabricante.

En casos de ritmo de infusión lento o en pacientes pediátricos pueden utilizarse bombas de infusión con equipos específicos para la administración de sangre. En estos casos es también imprescindible seguir las instrucciones del fabricante. Solo utilizar bombas de infusión aprobadas para este uso.

No debe añadirse ningún medicamento o solución a los componentes sanguíneos a excepción de suero fisiológico.

7.3. VÍA DE INFUSIÓN

Aunque se aconseja que el calibre mínimo de la aguja para transfusión sea de 18-20 G, los pacientes pediátricos y los adultos con venas de diámetro muy pequeño pueden requerir el uso de agujas de menor calibre. Los calibres de 23 G han sido utilizados, con éxito en estas circunstancias aunque con flujos mucho más lentos.

Con excepción de la solución salina isotónica al 0,9%, no debe añadirse ningún medicamento o solución a los componentes sanguíneos (por ejemplo la solución Ringer Lactato contiene calcio que neutralizará el anticoagulante y desencadenará la cascada de la coagulación, o la solución de Dextrosa producirá hemólisis y aglutinación, etc.).

Los catéteres centrales venosos de múltiples luces son una excepción, ya que han sido diseñados para una infusión simultánea de fluidos sin que se mezclen. Sin embargo, la infusión simultánea de fluidos y/o medicamentos, a través de catéteres centrales de múltiples luces no debería recomendarse de manera rutinaria. Si el paciente presenta una reacción adversa y se han infundido múltiples fluidos simultáneamente, puede ser difícil, y a veces imposible determinar qué fluido o fármaco ha sido el causante de la reacción.

7.4. VELOCIDAD DE INFUSIÓN

Los primeros 15 minutos de la transfusión deben realizarse a velocidad lenta, 10 gotas/minuto, y con control estricto del personal de enfermería. Es en este período cuando se detectan frecuentemente las reacciones hemolíticas agudas.

Es recomendable infundir un concentrado de hematíes en un periodo no superior a las 4 horas. Si es necesario, por las características del paciente (pacientes con anemia crónica, con compromiso cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, etc.) se puede fraccionar el concentrado de hematíes en pequeñas unidades o alícuotas, e infundir cada fracción en un máximo de 2-3 horas.

Tiempos superiores a 4 horas favorecen el riesgo de contaminación bacteriana.

Como término medio se transfundirán los componentes sanguíneos a una velocidad de 5-10 mL/kg/h, aunque en pacientes hipovolémicos puede aumentarse esta velocidad. En pacientes con una reserva cardiorrespiratoria baja, se deberá reducir el ritmo de infusión hasta 2,5 mL/kg/h (Tabla I).

Tabla I. Administración de componentes sanguíneos.

| Componentes Sanguíneos | Volumen | Duración transfusión | Velocidad infusión |
|------------------------|-----------|----------------------|--------------------|
| HEMATIES | 200-300mL | 60-120 min. | 60-80 gotas/min. |
| PLAQUETAS | 200-400mL | 20-40 min. | 130-200 gotas/min. |
| PLASMA | 300-400mL | 30-60 min. | 125-175 gotas/min. |

SECCIÓN 8: MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE

Antes de iniciar la transfusión debe registrarse: la temperatura, el pulso, la tensión arterial, y opcionalmente, la frecuencia respiratoria.

Transcurridos los primeros 15 minutos, si no existe reacción ni modificaciones en las constantes vitales, el paciente debe ser observado de forma intermitente, hasta finalizar la transfusión en que volverán a tomarse las constantes.

Los controles deben ser más estrictos en pacientes de edad avanzada o con compromiso cardiovascular, en los que existirá monitorización más estrecha

Si en cualquier momento durante la transfusión, el paciente presenta signos o síntomas que puedan sugerir una reacción transfusional, la transfusión debe interrumpirse y evaluar el estado del paciente.



SECCIÓN 9: REGISTROS

9.1. EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE.

En la historia clínica del paciente debe constar, para su trazabilidad:

- Constancia de la solicitud de transfusión con el nombre del médico prescriptor.
- Consentimiento informado.
- Personal de enfermería responsable del enfermo en el momento de la transfusión.
- Registro donde conste el tipo de producto, el número de identificación del mismo, el volumen y el grupo sanguíneo.
- Fecha y hora de inicio y fin de la transfusión.
- Signos vitales pre y post-transfusión.
- Registro de cualquier efecto adverso relacionado con la transfusión.

Los sistemas electrónicos (*SAP, GACELA, etc.*) implementados en algunos centros, han representado una opción válida de registro de la actividad transfusional y de trazabilidad de los componentes sanguíneos transfundidos. La accesibilidad del sistema contribuye al seguimiento del proceso transfusional por parte de todo el personal involucrado.

9.2. EN EL SERVICIO DE TRANSFUSIÓN.

- El Servicio de Transfusión tendrá un registro que incluya todas las solicitudes transfusionales, los componentes sanguíneos, las pruebas de compatibilidad realizadas y el destino final de todas las unidades.
- El sistema de registro de datos, debe garantizar en todo momento la trazabilidad en la documentación de todos los procesos, desde el donante hasta el receptor.

9. 3. FUENTES ADICIONALES

1. PracticalGuide to Transfusion Medicine. Marian Petrides. MD. AABB press 2001.
2. Manual Práctico de Medicina transfusional. L.Barbolla; E.Contreras; MM.Pujol. Acción Médica 2002.
3. Guidelines for the Administration of Blood and Blood components. Issued by the National Users Group. Irish Blood Service 2004.
4. Australian and New Zealand Society of blood Transfusion Inc. Royal College of Nursing. Guidelines for the Administration of Blood Components. 2nd Edition, December 2011.
5. Estándares en Transfusión Sanguínea CAT, 4º edición 2012.
6. Guideline on the Administration of Blood Components. British Committee for Standards in Haematology. December 2009.

SECCION 10: HEMATÍES

10.1. CONCENTRADO DE HEMATÍES (OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD).

El concentrado de hematíes (CH) estándar se obtiene mediante el fraccionamiento de una donación de sangre total. En la actualidad, prácticamente todas las donaciones de sangre se fraccionan por centrifugación y de forma estéril en sus componentes principales: hematíes, plasma y plaquetas.

El CH se almacena suspendido en un medio de conservación que contiene citrato como anticoagulante así como glucosa, adenina y fosfato, destinados a mantener la producción de ATP mediante la vía metabólica de la glucólisis. Los hematíes carecen de mitocondrias y no pueden aprovechar la producción aerobia de ATP.

En la actualidad el medio de conservación más extendido es el SAG-M (solución salina fisiológica enriquecida con adenina, glucosa y manitol). La donación de sangre total (450 ± 45 mL) se recoge en una bolsa que contiene 63 mL de CPD (citrato, fosfato y dextrosa) y, una vez fraccionada, el CH se resuspende en 100 mL de SAG-M. La tabla I muestra las características principales del CH resuspendido en SAG-M. En algunos países se utiliza el CPDA-1 (citrato, fosfato, dextrosa, adenina) como medio de conservación. El CH resuspendido en CPDA-1 tiene una hematocrito mayor (65% - 80%) y un plazo de caducidad menor (35 días) que el conservado en SAG-M.

Tabla I. Características del concentrado de hematíes resuspendido en SAG-manitol*

| | |
|---|--|
| Volumen: | 242 mL - 340 mL |
| Hematócrito: | 51 % - 63 % |
| Contenido de Hemoglobina (Hb) | 42 g - 60 g † |
| Almacenamiento: | 2°C - 6°C |
| Plazo de caducidad: | 42 días |
| Rendimiento en el adulto de constitución estándar | 1 CH eleva la Hb en 1 g/dL y el Hto en 3 puntos porcentuales |

* Ver texto. † Mínimo 40 gramos en la unidad leucorreducida.

En España la gran mayoría de los centros de hemodonación proceden a la leucorreducción sistemática de los componentes sanguíneos por lo que el contenido leucocitario del CH es despreciable ($< 10^6$ leucocitos totales por unidad de CH)

Durante el almacenamiento *ex vivo*, los hematíes sufren cambios morfológicos y metabólicos que deterioran su funcionalidad una vez transfundidos. Tales cambios se conocen como "lesión por conservación" y los principales consisten en la depleción de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG), la transformación en esferoeritrocitos rígidos, la sulfatación de la Hb (SO_2Hb) y la hemólisis.¹ La depleción de 2,3-DPG aumenta la afinidad de la Hb por el O_2 , lo que dificulta su cesión a los tejidos. Se produce en los primeros 10 días del almacenamiento y se recupera a las 48-72 horas de haber transfundido los hematíes. Se ha visto que los esferoeritrocitos ocluyen los capilares y que la SO_2Hb interfiere con los mecanismos de vasodilatación arteriolar, todo lo cual contribuye a disminuir el aporte de O_2 a los tejidos. Algunos estudios muestran que la transfusión de CH próximos a la fecha de caducidad se acompaña de una mayor morbi-mortalidad.¹ No obstante, el grado de evidencia es bajo y no hay una recomendación firme de acortar el plazo de caducidad del CH.

Conviene señalar que el CH no es un producto homogéneo como lo pueda ser cualquier medicamento. Tanto la cantidad de Hb como el volumen o la supervivencia de los hematíes transfundidos pueden variar de una a otra unidad de CH. En España, la normativa legal exige que el contenido de Hb de la unidad de CH sea superior o igual a 40 g en el CH leucodepleccionado.²

El almacenamiento a $4^\circ \pm 2^\circ$ C tiene dos finalidades. Por una parte, disminuir los requerimientos metabólicos del hematíe y favorecer así su conservación, por otra, retrasar el crecimiento bacteriano en el caso infrecuente de que la unidad haya sufrido una contaminación accidental por bacterias.

10.2. TIPOS DE CONCENTRADO DE HEMATÍES.

El CH estándar puede someterse a diversas manipulaciones para satisfacer las necesidades específicas de algunos pacientes.

Los enfermos inmunodeprimidos por el riesgo de sufrir enfermedad del injerto contra el huésped postransfusional deben recibir los componentes sanguíneos celulares irradiados. La irradiación afecta a la membrana del hematíe de modo que éste libera potasio al medio de conservación, por lo que ha de reducirse el tiempo de almacenamiento del CH irradiado.

El CH lavado es aquel del que se ha eliminado toda la solución conservante y el plasma residual de modo que los hematíes quedan resuspendidos en una solución de suero salino fisiológico. Está indicado en los pacientes con antecedentes de reacciones postransfusionales anafilácticas o alérgicas graves. Otras manipulaciones consisten en eliminar el sobrenadante del CH en los destinados a transfusión intrauterina o la reconstitución del CH con plasma fresco cuando vaya a emplearse para exanguinotransfusión.

Todas estas manipulaciones afectan a la caducidad del CH de modo que éste ha de etiquetarse con las nuevas especificaciones del producto.

10.3. INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES Y RECOMENDACIONES.

La transfusión de hematíes está indicada cuando sea necesario aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre en el paciente con anemia y se carezca de tratamiento farmacológico o no pueda esperarse a que éste haga efecto.

Conviene señalar que el beneficio de la transfusión de hematíes será transitorio y que la anemia reaparecerá si no se aplica un tratamiento etiológico eficaz.

10.3.1. Evaluación de los estudios sobre la indicación de la transfusión de hematíes.

La bibliografía sobre indicación de la transfusión de hematíes ofrece una ayuda limitada a la hora de prescribir esta terapéutica pues se ve afectada por diferentes carencias metodológicas.

En los estudios observacionales, la relación entre transfusión de hematíes y mayor morbilidad puede deberse a un sesgo de selección por el tratamiento. Los pacientes más graves son precisamente los que necesitan

más transfusión y, por tanto, no puede afirmarse que la asociación entre ésta última y el peor pronóstico se deba a una relación causa-efecto.

En los ensayos clínicos que comparan diferentes políticas transfusionales (p.ej. restrictivas vs. liberales), los criterios de inclusión son tan estrictos que los pacientes realmente estudiados dejan de ser representativos de las patologías objeto de estudio. Tal falta de representatividad erosiona la validez externa o generabilidad de los resultados. Por otra parte, en estos ensayos la indicación de la transfusión suele basarse sólo en la cifra de Hb sin que se considere el contexto clínico del paciente.

Finalmente, la mayoría de los estudios no permiten distinguir entre el posible efecto adverso debido a la transfusión *per se* o el atribuible al almacenamiento prolongado de los CH transfundidos.

10.3.2. Criterios generales que guían la indicación de la transfusión de hematíes.

El único efecto terapéutico demostrado de la transfusión de hematíes es elevar transitoriamente la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre en los pacientes con anemia.

La etiología de la anemia ha de investigarse siempre. La transfusión debe restringirse a las etiologías que carecen de un tratamiento alternativo (p.e. hierro, ácido fólico, corticoides, etc.) o a los pacientes en quienes la anemia produzca o pueda producir síntomas o signos de hipoxia tisular.

No existe un dintel de hemoglobina (Hb) o de hematocrito (Hto) que pueda tomarse como desencadenante universal para la transfusión de hematíes.^{3,4} La indicación debe fundamentarse en el mejor juicio clínico a la hora de evaluar los siguientes factores:

- a) Etiología de la anemia. La indicación de la transfusión puede variar según la causa de la anemia. A efectos de la indicación, se distinguirá entre las siguientes causas: aguda hemorrágica, aguda hemolítica, crónica, no tratable con fármacos, crónica, tratable con fármacos.
- b) Volumen de la hemorragia. (en el caso de la anemia hemorrágica aguda).

- c) Intensidad de la anemia. Se medirá por la cifra de Hb o Hto. No obstante, ambos parámetros carecen de valor para medir la intensidad de la anemia secundaria a hemorragia activa.
- d) Repercusión clínica actual o previsible de la anemia. La presencia de manifestaciones de hipoxia tisular, no explicables por hipovolemia, o de factores de riesgo cardiovascular (Tabla II) apoyan la indicación de la transfusión de hematíes.

Tabla II. Factores clínicos que deben considerarse en la evaluación de la indicación de transfusión de hematíes.

Síntomas y signos de hipoxia tisular:

- Taquicardia (> 100 p/m)
- Síncope o lipotimia
- Angina
- Disnea
- Acidosis y/o aumento del lactato en sangre

Factores de riesgo cardiovascular

- Edad > 65 años
- Presencia o antecedentes de
 - Insuficiencia cardíaca
 - Cardiopatías isquémica o valvular
 - Enfermedad cerebrovascular

-
- e) Probabilidad de una nueva hemorragia. En pacientes con anemia post-hemorrágica, la existencia de un riesgo alto de re-sangrado apoya la indicación de transfusión. Este criterio es aplicable también a los pacientes con anemia crónica no tratable con fármacos que vayan a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de sangrado.
- f) Posibilidad de tratamiento farmacológico. La existencia de tratamiento farmacológico (hierro, ácido fólico, vitamina B12, corticoides, etc.) resta peso a la indicación de transfusión salvo que el paciente presente signos de hipoxia tisular o factores de riesgo cardiovascular.

g) Riesgo de la transfusión. Toda transfusión entraña el riesgo de reacciones adversas agudas, potencialmente mortales, y de transmisión de agentes infecciosos. El riesgo es superior al estándar en las siguientes circunstancias: solicitud de transfusión "desesperada" o urgente sin pruebas de compatibilidad; paciente politransfundido; paciente aloinmunizado; anemia hemolítica autoinmune; paciente con estado de consciencia disminuido.

El resultado de la transfusión deberá evaluarse siempre. Para ello se emplearán criterios clínicos (mejoría del síndrome anémico) y/o analíticos (incremento de la cifra de Hto y/o Hb).

Siempre que sea posible, el médico que indica la transfusión informará al paciente sobre los riesgos y beneficios de la misma, así como las posibles alternativas, y recabará su consentimiento informado. En la historia clínica deberán registrarse el consentimiento informado (o el motivo por el que no se solicitó), la etiología de la anemia, el motivo de la transfusión y la evaluación del resultado de la misma. La legislación española obliga a registrar también la fecha y hora de la transfusión, la persona que la administró y el tipo y código de identificación del producto transfundido.

10.3.3. Dosificación de la transfusión de hematíes.

Como norma general, se transfundirá la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto deseado. Para ajustar la dosis se tendrá en cuenta la volemia estimada del paciente así como la situación clínica actual y su evolución previsible. Antes de prescribir una nueva dosis deberá evaluarse el efecto de la anterior. En la práctica, la dosis mínima es de un CH y debe huirse de la costumbre tan arraigada de transfundir el CH en cantidades pares.

10.3.4. Anemia hemorrágica aguda.

En el tratamiento hemoterápico de la anemia hemorrágica aguda debe distinguirse entre el mantenimiento de la volemia, la reposición de la capacidad de transporte de oxígeno y la prevención o tratamiento de la coagulopatía. Además, el contexto clínico es con frecuencia el de un paciente muy grave, que requiere medidas de reanimación urgente y en el que la toma de decisiones se lleva a cabo con prisa y gran incertidumbre.

En la actualidad se aconseja que la reposición volémica inicial se haga con criterios de hipotensión controlada con el fin de disminuir el sangrado y la coagulopatía dilucional. En el paciente que pueda progresar a una transfusión masiva se recomienda la transfusión temprana de plasma fresco y plaquetas para prevenir o tratar la coagulopatía asociada a esta entidad.^{5,6}

Las cifras de Hb y Hto son poco útiles en la hemorragia aguda para valorar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre pues pueden ser normales en el primer momento tras hemorragias importantes o pueden estar falsamente disminuidas por hemodilución si se ha infundido un exceso de fluidos endovenosos. En estos pacientes la pérdida de masa eritrocitaria tiene que evaluarse mediante criterios clínicos (Tabla III) y hemodinámicos.

Tabla III. Anemia hemorrágica aguda: estimación clínica del volumen de la hemorragia e indicación de la transfusión de hematíes

| | | | | |
|------------------------------------|----------|--|----------------------------------|-----------------------|
| Volumen de sangre perdida | | | | |
| Proporción de la volemia | < 15% | 15% - 30% | 30% - 40% | > 40% |
| Volumen aprox. EN EL ADULTO | < 750 mL | 800 - 1500 mL | 1500 - 2000 mL | > 2000 mL |
| Signos y síntomas | | | | |
| Estado mental | Normal | Ansiedad | Ansiedad o estupor | Estupor o coma |
| Extremidades (color y temperatura) | Normal | Palidez | Palidez | Palidez y frialdad |
| Replección capilar | Normal | Lenta | Lenta | Indetectable |
| Frecuencia respiratoria | Normal | Normal | Taquipnea | Taquipnea |
| Frecuencia cardíaca | Normal | 100 - 120 p/min. | > 120 p/min. Débil | > 120 p/min. Débil |
| Presión arteria | Normal | | | |
| Sistólica | Normal | Normal | Baja | Muy baja |
| Diastólica | Normal | Elevada | Baja | Muy baja |
| Transfusión de hematíes | NO | NO salvo... | CASI SIEMPRE. Sobretudo si... | SIEMPRE |
| | | - Hb < 8 g/dL o Hto < 24% - Signos de hipoxia tisular - Factores de riesgo cardiovascular - Hemorragia activa o inminente | | |

10.3.5. Anemia crónica.

La anemia crónica es normovolémica. Su instauración lenta facilita la compensación fisiológica mediante el aumento del gasto cardiaco y de la cesión de oxígeno a los tejidos (disminución de la afinidad de la Hb por el O₂ debido al aumento del 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario), lo que permite tolerar cifras de Hb que pueden llegar a ser muy bajas. No obstante, la anemia crónica puede agravar el curso de enfermedades concomitantes (v.g. insuficiencia cardíaca), favorecer la aparición de percances intercurrente, como caídas accidentales, y disminuir la calidad de vida del paciente.^{7,8} Por tanto, se recomienda incrementar la cifra de Hb aun en ausencia de síndrome anémico siempre que tal aumento produzca una mejoría de la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

La indicación de transfusión debe individualizarse y ha de tenerse en cuenta el contexto clínico general y no sólo las cifras de Hb o Hto (Figura 1). En el paciente sin factores de riesgo cardiovascular, la transfusión rara vez es necesaria hasta que las cifras de Hb caigan por debajo de 7-8 g/dL (Hto: 21-24%) y casi nunca lo es con cifras de Hb superiores a 9-10 g/dL (Hto: 27%-30%). Salvo en casos justificados, no se recomienda permitir cifras de Hb por debajo de 7-8 g/dL de manera prolongada. En el paciente con factores de riesgo cardiovascular, sobre todo con enfermedad coronaria, el dintel mínimo de Hb debe ser más alto, alrededor de 9 g/dL.⁴

El paciente con anemia sintomática deberá ser transfundido independientemente de los dinteles de Hb mencionados.

La transfusión de CH en la anemia crónica entraña el riesgo de provocar sobrecarga circulatoria por hipervolemia, sobre todo en el paciente anciano y en el afecto de insuficiencia cardiaca o renal, por lo que deberán tomarse las precauciones oportunas.

10.3.6. Anemia en el periodo perioperatorio.

La anemia es un hallazgo común en el escrutinio preoperatorio de los pacientes de edad avanzada. En los casos de intervención quirúrgica programada deberá investigarse la etiología de la anemia y corregirla antes de la intervención, si es posible, con el fin de disminuir la necesidad de transfusión peroperatoria.

La indicación de la transfusión se fundamentará en los criterios expuestos más arriba, con los siguientes matices:

- a) En cuanto a la anemia posthemorrágica, el paciente estable, con buena respuesta eritropoyética (reticulocitosis) y sin factores de riesgo cardiovascular no suele requerir transfusión hasta que la cifra de Hb caiga por debajo de 7 g/dL.⁹ En estos pacientes debe considerarse la administración de hierro endovenoso como alternativa a la transfusión.
- b) Dentro de lo posible deberá evitarse la transfusión mientras el paciente esté inconsciente o bajo el efecto de la anestesia ya que el riesgo es mayor que en el paciente despierto (errores de identificación, ausencia de los síntomas tempranos en caso de reacción transfusional).

10.3.7. Anemia hemolítica.

Los pacientes con anemia hemolítica de causa no inmune deberán tratarse de acuerdo con los criterios específicos de su enfermedad (v.g. talasemia, drepanocitosis) o, en ausencia de estos, según los principios generales que se ha expuesto para la anemia de otro origen.

En la anemia hemolítica autoinmune puede haber dificultades para garantizar la compatibilidad frente a eventuales aloanticuerpos. Además, los hematíes transfundidos serán siempre incompatibles con el autoanticuerpo por lo que la transfusión puede agravar la hemólisis. Cuando estos pacientes requieran transfundirse deberán emplearse la dosis mínima de CH necesaria para conseguir el efecto deseado y repetir la transfusión sólo cuando sea necesario.¹⁰ Debe evitarse la transfusión intempestiva de grandes volúmenes de hematíes (v.g. tres o más CH consecutivos).

10.3.8. Anemia en el periodo prenatal y neonatal.

La anemia neonatal puede deberse a causas iatrogénicas, fisiológicas o relacionadas con la prematuridad.^{11,12} El recién nacido a término tiene una volemia de 80 mL/kg y el prematuro, de 100 mL/kg (total: 150 ml en el prematuro de 1500 g). Las extracciones repetidas de sangre para análisis constituyen una causa frecuente de anemia pues puede alcanzar el 5% de la volemia por día. La anemia de la prematuridad se debe a la falta de respuesta medular a la eritropoyetina endógena.

La tabla IV resume los valores de Hto y los dinteles transfusionales según la edad del recién nacido. Debe tenerse en cuenta que la transfusión del recién nacido difiere de la del adulto debido a la escasa volemia, la inmadurez fisiológica y la baja tolerancia al stress que representa el procedimiento de la transfusión. Aparte el Hto ha de tenerse en cuenta la pérdida sanguínea acumulada (v.g. por extracciones), la cifra de reticulocitos, el estado clínico (v.g. taquipnea, taquicardia, palidez, escasa ganancia de peso). En el caso de necesitar la transfusión, la dosis estándar de hematíes es de 10 mL/kg a lo largo de 2-3 horas, con lo que aumentará la cifra de Hb en 2-3 g/dL.^{11,12}

Tabla IV. Valores hematimétricos de referencia para la indicación de transfusión de hematíes durante el periodo neonatal (hasta el 4º mes de vida) *.

| Edad (días) | Hto normal | Hto dintel para la transfusión de hematíes |
|-------------|------------|--|
| 1 | 55 % | < 40 % |
| < 15 | 50 % | < 35 % |
| 15 - 28 | 45 % | < 30 % |
| > 28 | 40 % | < 25 % |

* ver referencia 13

El recién nacido carece de anticuerpos del sistema ABO y no produce aloanticuerpos. Sólo tiene los que le haya podido transferir la madre, incluyendo anti-A y/o anti-B de clase IgG. Por tanto, si las pruebas de compatibilidad transfusional no muestran ningún aloanticuerpo (incluyendo los del ABO) no será necesario repetirlas durante los primeros 4 meses de vida.

Con el fin de reducir la exposición a donantes diferentes, las sucesiva alícuotas transfusionales pueden obtenerse de la misma unidad de CH hasta que ésta se agote. La separación de la alícuota ha de realizarse mediante un procedimiento estéril.

Los recién nacidos que hayan recibido transfusiones intrauterinas deben recibir CH irradiado para evitar la enfermedad del injerto contra el huésped postransfusional.

La alícuota de CH que haya sido irradiada deberá transfundirse al recién nacido dentro de las 24 horas siguientes para evitar el riesgo de hiperpotasemia.

La transfusión masiva (v.g. superior a 150 mL en el prematuro de 1500 g) y la exanguinotransfusión pueden provocar hiperpotasemia grave en el recién nacido. Debe emplearse CH de menos de 7 días de conservación o lavados, y monitorizar los electrolitos.

10.3.9. Anemia en el niño y el adolescente.

Los criterios transfusionales son similares a los que se emplean en el adulto. En los pacientes afectos de talasemia o drepanocitosis deberán emplearse los criterios transfusionales específicos de la enfermedad. La dosis estándar de CH es de 5-15 ml/Kg.

Nota aclaratoria: Si el lector desea obtener más información sobre las indicaciones de transfusión en la edad pediátrica puede consultar la Sección 15 de esta guía: Transfusión pediátrica.

10.3.10. Anemia en el embarazo y el parto.

En el tercer trimestre del embarazo aumenta el volumen plasmático y se produce una caída dilucional y fisiológica de la cifra de Hb que puede llegar a cumplir criterios de anemia pero que no requiere tratamiento. La anemia más severa se debe casi siempre a déficit de hierro y, con menos frecuencia, de ácido fólico. La transfusión durante el embarazo debe guiarse por los mismos principios que en la paciente no gestante. Algunos expertos recomiendan que la sangre proceda de donantes CMV-seronegativos con el fin de evitar la infección neonatal. Se ha sugerido ampliar la compatibilidad a todo el fenotipo Rh y al Kell para disminuir el riesgo de aloinmunización y eritroblastosis fetal, recomendación que se extiende a toda mujer en edad fértil.

En los países desarrollados la hemorragia obstétrica aguda grave es la principal causa de morbi-mortalidad asociada al embarazo y el parto y constituye la principal indicación de transfusión durante ese periodo (embarazo tubárico accidentado, desprendimiento prematuro de la placenta, atonía uterina, etc.). El contexto suele ser el de extrema urgencia y gravedad. Ha de prestarse particular atención al diagnóstico y tratamiento tempranos de la hemorragia postparto pues puede evolucionar de forma catastrófica con rapidez.¹⁴

Recomendaciones

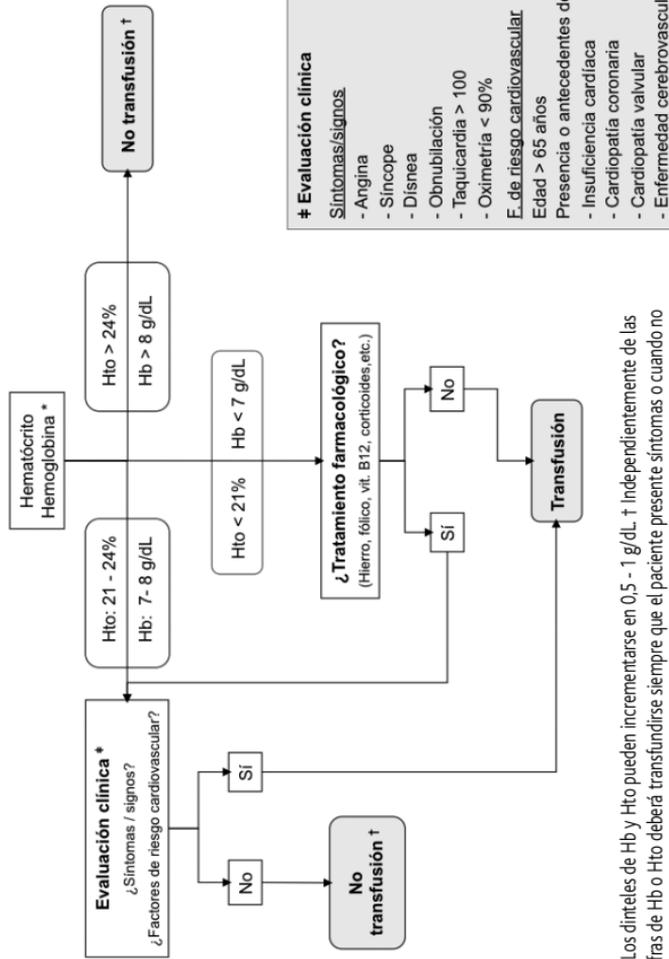
Se **recomienda** no transfundir CH en pacientes asintomáticos y hemodinámicamente estables, ingresados en unidades de cuidados intensivos, mientras la cifra la Hb no caiga por debajo de 7-8 g/dL (1B).

Se **sugiere** que el dintel de Hb que desencadena la transfusión de CH sea superior al equivalente en los pacientes sin enfermedad coronaria, en pacientes con enfermedad coronaria (2B).

Se **sugiere** restringir la transfusión de hematíes mientras la cifra de Hb sea superior a 7 g/dL en los pacientes con anemia posthemorrágica que permanezcan asintomáticos, hemodinámicamente estables, con bajo riesgo de recidiva del sangrado y buena respuesta eritropoyética (2B).

Se **sugiere**, salvo que existan motivos justificados en contra, considerar la indicación de transfusión de hematíes en los pacientes con cifras de Hb inferiores a 7 g/dL (2C).

Algoritmo para evaluar la indicación de transfusión de hematies en el paciente con anemia crónica.



* Los dígitos de Hb y Hto pueden incrementarse en 0,5 - 1 g/dL. † Independientemente de las cifras de Hb o Hto deberá transfundirse siempre que el paciente presente síntomas o cuando no exista tratamiento etiológico eficaz para la anemia y sea probable que la transfusión mejore la capacidad funcional del paciente.

10.4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Flegel WA, Natanson C, Klein HG. Does prolonged storage of red blood cells cause harm? *Br J Haematol* 2014;165:3-16.
2. RD 1088/2005 de 16 de septiembre. *BOE* 225:31288-204.
3. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;4:CD002042.
4. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann. Intern. Med* 2012;157:49-58.
5. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest*. 2009;136:1654-67.
6. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, et al. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124:3052-8.
7. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 1:31-7.
8. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with newonset heart failure. *Circulation* 2003; 107:223-5.
9. Villanueva C, Colomo A, Bosch MA et al. Transfusion strategies for upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:11-21.
10. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2004; 124: 712-6.
11. Straus RG. RBC transfusion and avoiding hiperkalemia in neonates and infants. *Transfusion* 2010; 50: 1862-1865.
12. Crowley M, Kirpalani HA. A rational approach to RBC transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:151-157.
13. German Medical Association. RBC concentrates (in: Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives). *Transfuse Med Hemother* 2009; 36: 362-370.
14. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy A-S, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014; 57: 1756-68.

SECCIÓN 11: PLAQUETAS

11.1. PLAQUETAS (OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD).

11.1.1. Obtención.

Las plaquetas son los elementos sanguíneos esenciales para el control de las hemorragias. Se considera normal una cifra de plaquetas de 125 a 300 $\times 10^9/L$.

Las plaquetas disponibles para transfusión se obtienen por dos métodos diferentes:

1. Concentrados de plaquetas recuperadas obtenidos a partir de donaciones de sangre total. Dependiendo del tipo de fraccionamiento realizado pueden encontrarse en forma:
 - a) Individual: obtenidas a partir del plasma rico en plaquetas o de la capa leucoplaquetar de una única donación de sangre total. Contienen entre 0,45-0,80 $\times 10^{11}$ plaquetas suspendidas en un volumen de plasma que varía entre 50 y 70 mL.
 - b) Mezcla: la mayoría de los centros de transfusiones de nuestro país utilizan este método. Tras la centrifugación de la unidad de sangre total, se obtiene la capa leucoplaquetaria que contiene la mayoría de las plaquetas y leucocitos, ésta se resuspende, o bien sólo en plasma o en plasma y una solución aditiva para plaquetas (aproximadamente en una proporción plasma/solución aditiva: 35%/65%), y se vuelve a centrifugar para eliminar restos de hematíes y leucocitos. Mezclando de 4 a 6 de estos componentes, mediante dispositivos estériles, se consigue una unidad terapéutica de plaquetas, con un contenido mínimo de $2,5 \times 10^{11}$ plaquetas por concentrado.
2. Plaquetas obtenidas por aféresis: son suspensiones de plaquetas obtenidas de un donante único mediante procedimientos de aféresis. Deben contener más de $2,5 \times 10^{11}$ plaquetas por concentrado.

Ambos productos son terapéuticamente equivalentes, tanto en el aumento de plaquetas como en la eficacia hemostática, los efectos secundarios producidos por ambas son similares (1A).¹ Las plaquetas de aféresis tienen como ventaja la exposición a un menor número de donantes.

Las plaquetas deben conservarse suspendidas en unos 250-300 mL de plasma o plasma con solución aditiva.

Actualmente en la mayoría de los Centros de Transfusión españoles se procede a la leucorreducción pre-almacenamiento en el 100% de las plaquetas producidas. El contenido de leucocitos post-leucorreducción es inferior al millón por unidad.

11.1.2. Almacenamiento y caducidad.

Independientemente del método de obtención, los concentrados de plaquetas se almacenan a 22°C ($\pm 2^\circ$ C) en agitación continua con el fin de preservar su función, durante un máximo de 5 días.

Este periodo puede ampliarse a 7 días si se combina con un sistema de detección o reducción de la contaminación bacteriana.

11.2. DETECCIÓN Y REDUCCIÓN DE PATÓGENOS.

Las plaquetas almacenadas tienen un riesgo elevado de contaminación bacteriana, y dicho riesgo se ha demostrado que se asocia a la proliferación lenta de microorganismos, principalmente *Gram* positivos, desde bajos niveles a altos títulos de forma exponencial. Este hecho viene determinado fundamentalmente por sus condiciones de conservación óptimas en bolsas permeables al gas y a 22°C.^{2,3}

- Por ello se debería utilizar algún método que limite o al menos detecte la contaminación bacteriana (2B).

Respecto a los métodos de detección de contaminación bacteriana, hay algunos indirectos con escasa especificidad y/o baja sensibilidad como la formación de remolinos, el descenso de pH o la tinción *Gram*. Otros son más sensibles como los cultivos microbiológicos, o aquellos basados en la producción de CO₂, el consumo de O₂ o la detección de antígenos o ácidos

nucleicos bacterianos. Algunos de ellos han sido validados para realizarlos el día +1 del almacenamiento y precisan de varios días antes de obtener el resultado. Otros son sistemas para la detección rápida que permiten descartar el crecimiento bacteriano antes de la liberación del producto, aunque no todos han sido estandarizados.

Las estrategias de reducción o inactivación de patógenos aplicadas desde hace años al plasma se están usando también para las plaquetas, y en estos componentes parecen presentar beneficios adicionales. No solo se consigue minimizar la transmisión de enfermedades infecciosas víricas conocidas (VHB, CMV, VIH, VHC, etc.) y muchas de las denominadas “emergentes” (*Chikungunya*, Dengue, etc.), sino que permite inactivar bacterias y otros patógenos contaminantes haciendo innecesario la implementación de las técnicas anteriormente descritas de detección bacteriana. También inactivan los linfocitos residuales previniendo la enfermedad injerto contra huésped post-transfusional (EICH-T), por lo que haría innecesaria la irradiación. Existen estudios que demuestran la eficacia terapéutica y la seguridad de las plaquetas inactivadas,^{4,5} de forma que aunque el incremento del recuento corregido (IRC, en inglés *CCI*, *Corrected Count Increment*) a las 24 horas fue menor con la transfusión de plaquetas inactivadas con respecto a las no tratadas, no se observan diferencias en el riesgo de sangrado entre ambos tipos de plaquetas.

11.3. INDICACIONES Y RECOMENDACIONES.

Los concentrados de plaquetas se transfunden para prevenir o tratar hemorragias en pacientes con defectos cualitativos y/o cuantitativos de las plaquetas.

En la práctica clínica, el incremento del recuento de plaquetas recomendado puede no lograrse incluso con dosis elevadas de plaquetas.

11.3.1. Transfusión profiláctica de plaquetas.

El riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia grave es elevado, de forma que >50% de los enfermos presentarán algún grado de sangrado, siendo la mayoría de ellos leve (grados 1-2 modificado de la OMS, Tabla I).

Tabla 1. Escala modificada de la OMS para definir la gravedad de las hemorragias.

| Grados | Síntomas y signos |
|---------------------------------------|--|
| Grado 0 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ninguna |
| Grado 1 (Hemorragia menor) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Petequias/equimosis. ▪ Epistaxis/hemorragia orofaríngea < 30 min., en 24 horas. ▪ Hemorragia oculta en heces (de trazas a +1). ▪ Hemoglobinuria (de trazas a +1). ▪ Hematoma espontáneo en tejidos blandos o músculos. ▪ Hemorragia vaginal mínima. |
| Grado 2 (Hemorragia moderada) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melenas, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia, o hemorragia vaginal que no requiera transfusión de hematíes. ▪ Epistaxis/hemorragia oro-faríngea >30 min., en 24 horas. ▪ Hemorragia en los sitios de punción o inserción. ▪ Hemorragia retiniana sin alteración de la visión. |
| Grado 3 (Hemorragia grave) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melenas, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia o hemorragia que requiere transfusión de hematíes por encima de las necesidades habituales. ▪ Hemorragia con inestabilidad hemodinámica moderada. |
| Grado 4 (Hemorragia incapacitante) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia del SNC detectada por técnicas de imagen con o sin signos y síntomas neurológicos. ▪ Hemorragia que produce compromiso hemodinámico grave. ▪ Hemorragia fatal independientemente de la localización. |

La transfusión de plaquetas presenta una eficacia modesta en la prevención de la hemorragia y no hay que olvidar los riesgos asociados a la misma. Por ello la indicación de transfundir plaquetas debe basarse en el recuento pero también ha de tenerse en la historia clínica del paciente.

11.3.1.1. Indicación de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con trombocitopenia central.

a) Pacientes adultos estables con trombocitopenia aguda de origen central

Los pacientes estables con leucemias agudas y linfomas con trombocitopenia por ocupación medular o post-quimioterapia presentan un riesgo bajo de hemorragia espontánea grave (≥ 2 modificado de la OMS) con plaquetas superiores a $10 \times 10^9/L$.^{6,7}

- Se **recomienda** realizar transfusión profiláctica de plaquetas con cifras de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ en la mañana del día de la transfusión en pacientes adultos estables con trombocitopenia aguda de origen central (1B).

Por otro lado, varios estudios aleatorizados y controlados,⁸⁻¹⁰ han demostrado que el riesgo de cualquier sangrado es mayor si, en estas circunstancias, se realiza una estrategia de transfusión terapéutica frente a la profiláctica. Aunque con ambas opciones, la aparición de una hemorragia grave (grados 3 y 4) parece ser realmente más dependiente de la situación clínica del paciente; y cuando esta se presenta, las cifras de plaquetas habitualmente son $> 10 \times 10^9/L$.

Estos estudios también han permitido diferenciar un subgrupo de pacientes en los que la opción de la transfusión terapéutica podría considerarse como recomendable (Grado 2B) ya que en ellos no existen diferencias en la aparición de hemorragia comparando transfusión terapéutica con la profiláctica de plaquetas. Este subgrupo lo constituyen los pacientes estables con trombocitopenia secundaria a auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos. En estos pacientes confluye habitualmente una trombocitopenia de corta duración junto con una mejor situación clínica. Por lo tanto en ellos, la opción de la transfusión terapéutica debe basarse en la exploración diaria en busca de signos de hemorragia obviando las hemorragias grado 1, junto con la valoración de la estabilidad clínica y la disponibilidad de plaquetas de forma inmediata.

- Se **sugiere** la transfusión terapéutica de plaquetas en pacientes estables con trombocitopenia secundaria a auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos, siempre y cuando la indicación de transfusión se base en la exploración diaria y la clínica del paciente (2B).

Los pacientes oncológicos presentan habitualmente una trombocitopenia de muy corta duración secundaria al tratamiento quimio-radioterápico. Si están estables, se puede evitar la transfusión profiláctica. Sin embargo, pacientes con tumores necróticos o del SNC, con tratamiento anticoagulante con heparina y otras situaciones de riesgo hemorrágico incrementado pueden requerir transfusión profiláctica incluso con cifras $> 20 \times 10^9/L$.

b) Pacientes pediátricos estables con trombocitopenia aguda de origen central

En niños, en los cuales posiblemente el riesgo hemorrágico *per se* no es el mismo a igual cifra de plaquetas, posiblemente relacionado con una mayor vulnerabilidad del endotelio¹¹ y en los que además debemos tener en cuenta otras circunstancias como la imposibilidad de mantener en inmovilización y la mayor probabilidad de contusión, es recomendable establecer un nivel más elevado ($< 20 \times 10^9/L$) para la transfusión profiláctica (Grado 1C).

- Se **recomienda** realizar transfusión profiláctica de plaquetas con cifras $< 20 \times 10^9/L$ en niños estables con trombocitopenia aguda de origen central (1C).

c) Pacientes adultos estables con trombocitopenia crónica de origen central

- Se **sugiere** realizar transfusión profiláctica de plaquetas con cifras $< 5 \times 10^9/L$ plaquetas en adultos estables con trombocitopenia crónica de origen central (2B).

Esta actitud es válida para pacientes con síndrome mielodisplásico y anemia aplásica que no hayan presentado antecedentes hemorrágicos graves, que no estén en fase de tratamiento activo y que no tengan fiebre ($< 38^\circ C$) ya que no existe ninguna evidencia científica del beneficio de la transfusión fuera de estas circunstancias. Su finalidad es evitar o retrasar la aparición de refractariedad y otros posibles efectos secundarios.^{12,13} Se recomienda el control semanal en pacientes ambulatorios.

d) Pacientes no estables con trombocitopenia central aguda o crónica:

Se definen como no estables aquellos pacientes con fiebre ($> 38^\circ C$), con signos de hemorragia (\geq grado 2 de la OMS), con infección, leucocitosis, alteración de la coagulación (CID, fibrinólisis, tratamiento anticoagulante,

etc.), que tengan áreas de necrosis, y aquellos en los que la trombocitopenia sea de aparición muy rápida (descenso >50% en 24 horas).

- **Se sugiere** realizar transfusión profiláctica de plaquetas con cifras <20 x10⁹/L en pacientes no estables con trombocitopenia central aguda o crónica (2B).

Por ello, es importante la monitorización de los pacientes correspondientes a los apartados a), b), y c), para garantizar una detección precoz de los síntomas y signos que indican un aumento del riesgo hemorrágico, y en estos casos incrementar el umbral de transfusión a 20 x10⁹/L.

11.3.1.2. Indicación de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y/o procedimientos invasivos.

a) Pacientes que van a ser sometidos a cirugía y/o procedimientos invasivos mayores

Aunque realmente no existen ensayos aleatorizados que permitan establecer una guía basada en la evidencia científica, hay publicaciones que determinan una mortalidad por cualquier causa entre el 13% y el 23% en el periodo perioperatorio en pacientes trombocitopénicos,¹⁴ y otras en las que, la mortalidad por hemorragia fue del 0% en pacientes con leucemia sometidos a cirugía. En estas situaciones no solo hay que tener en cuenta la cifra de plaquetas sino también el riesgo global de hemorragia relacionada con el tipo y duración de la cirugía, la capacidad para controlar la hemorragia intraoperatoria, las posibles consecuencias de una hemorragia no controlada y la presencia de factores que puedan afectar a la función plaquetaria (fármacos, insuficiencia renal, etc.).

- **Se sugiere** realizar transfusión profiláctica de plaquetas para mantener la cifra de plaquetas >50x10⁹/L en pacientes trombocitopénicos que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y/o invasivos mayores (2C).

En los pacientes sometidos a cirugía cardiaca tipo *by-pass* coronario no se recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas a menos que presenten una trombocitopenia con cifras <50x10⁹/L (2B). Esta recomendación incluye

a aquellos pacientes que estén tomando fármacos antiagregantes (AAS, inhibidores del receptor P2Y12).¹⁵ La transfusión de plaquetas en estos pacientes se ha identificado como un factor predictivo independiente de mortalidad,¹⁶ aunque es posible un sesgo de muestreo, ya que los pacientes que son transfundidos son los más graves.

- **No se recomienda** la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca tipo *by-pass*, **excepto** en aquellos pacientes que presenten una trombocitopenia con cifras $<50 \times 10^9/L$ (2B).

Existe una multitud de fármacos que alteran la función plaquetaria (Tabla II).

Tabla II: Fármacos que alteran la función plaquetaria

| | | | |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Antiagregantes | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinflamatorios no esteroideos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspirina | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibición irreversible COX |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dipyridamol | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interfiere el metabolismo del AMPc |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tienopiridinas | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticlopidina ▪ Clopidogrel ▪ Prasugrel | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloqueo irreversible receptores P2Y12 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abciximab ▪ Eptifibatide ▪ Tirofoban | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidores GpIIb/IIIa |
| Antibióticos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Penicilina G, Ampicilina ▪ Cefalosporinas ▪ Anfotericina B | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mecanismo desconocido |
| Coloides sintéticos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dextranos, almidón hidroetil | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deterioro de la agregación plaquetaria |
| Bloqueadores del canal del calcio | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verapamil, ▪ Nifedipina, Diltiazem | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibición de la entrada de calcio |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Metilxantinas | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina ▪ Sildenafil y fármacos similares | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibición de la fosfodiesterasa |
| Antidepresivos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepresivos tricíclicos : Amitriptilina, Doxepina, Nortriptilina ▪ Fluoxetina | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibición de la captación de serotonina |
| Estatinas | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferencia con las vías de señalización GTP |
| Anestésicos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Procía, Halotano | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deterioro de la agregación plaquetaria |

Algunos de estos fármacos se han asociado a un aumento del riesgo de hemorragia. Sobre todo si no se suspenden con tiempo suficiente, según su vida media y/o con el tiempo necesario para la renovación de al menos del 30% de las plaquetas, en el caso de alteración irreversible de la función. La administración profiláctica de plaquetas en estos casos no se ha demostrado eficaz en la disminución del riesgo hemorrágico y por ello, la transfusión debe quedar relegada a aquellas situaciones de hemorragia activa no justificada por otras causas, y en caso de sangrado microvascular.

En el caso de intervenciones en territorios en los cuales, incluso pequeñas pérdidas hemáticas pueden tener consecuencias graves, como por ejemplo en el globo ocular y en el sistema nervioso central, incluyendo la anestesia epidural, se recomienda transfundir si el recuento plaquetario es $<80 \times 10^9/L$ (Grado 2B).

- Se **sugiere** realizar transfusión profiláctica de plaquetas para lograr una cifra de plaquetas $>80 \times 10^9/L$ en pacientes trombocitopénicos que va a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y/o invasivos que conllevan un riesgo elevado de hemorragia en el SNC o en el globo ocular (2B).

b) Pacientes que van a ser sometidos a cirugía y/o procedimientos invasivos menores

Se incluye en estos procedimientos aquellas intervenciones en los que la hemorragia es fácilmente controlable mediante compresión u otras medidas tópicas, como la extracción dental, biopsia y cirugía cutánea. Dentro de esta indicación se incluye también la profilaxis para la colocación de un catéter venoso central (CVC) y la realización de una punción lumbar. En ambos procedimientos se han publicado estudios observacionales en los que el riesgo de hemorragia mayor o igual grado 2 oscila entre el 0-9%, con cifras de plaquetas entre 15 y 100 $\times 10^9/L$ con y sin administración profiláctica previa a CVC¹⁷⁻¹⁹ y de 0% o al menos hemorragia no grave (hematoma espinal en 2/86 pacientes) tras la punción lumbar.²⁰

- Se **sugiere** realizar transfusión profiláctica de plaquetas para lograr una cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ en pacientes trombocitopénicos que va a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y/o invasivos menores (2C).

11.3.1.3. Indicación de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con trombocitopenia periférica.

En general, la transfusión profiláctica de plaquetas se reserva para los pacientes que presentan un defecto en la producción medular y muy raramente se necesita en las trombocitopenias secundarias a un aumento de la destrucción como en la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), consumo elevado como en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU) o a un recambio rápido como en la coagulación intravascular diseminada (CID) y la sepsis. En estas circunstancias se sugiere evitar la transfusión profiláctica (2C).

- Se **sugiere** evitar la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con trombocitopenia periférica (PTI, PTT/SHU, CID, etc.) (2C).

En pacientes con PTI reservar la transfusión para el tratamiento de hemorragias graves (grado 4), teniendo en cuenta que puede ser necesaria la transfusión de numerosas unidades, junto con otros tratamientos coadyuvantes (IgG ev. y/o corticoides a altas dosis).

En pacientes con sepsis, no existe evidencia científica de que la transfusión profiláctica de plaquetas sea eficaz en la prevención de la hemorragia ni en la disminución de la mortalidad.^{21,22} La causa de la trombocitopenia en

estos pacientes suele ser multifactorial, asociándose un mayor consumo periférico y una producción medular disminuida. Aunque los pacientes trombocitopénicos parecen tener una mayor mortalidad, la transfusión de plaquetas debería quedar reservada para la profilaxis, en el caso de técnicas invasivas, y para el tratamiento de los pacientes con hemorragia moderada.

Las transfusiones profilácticas están relativamente contraindicadas en los pacientes afectos de PTT o de trombocitopenia inducida por la heparina, debido al riesgo potencial de contribuir a la aparición de fenómenos trombóticos y deben quedar reservadas para aquellas situaciones en las que exista una hemorragia con riesgo vital, aunque en los pacientes con PTT, y tras la administración de plasma fresco parece que dicho riesgo trombótico se minimiza y puede transfundirse profilácticamente previo a intervención quirúrgica o técnicas invasivas.²³

En pacientes con trombocitopenia secundaria a insuficiencia hepática aguda y signos de hemorragia ≥ 2 se recomienda transfundir para mantener plaquetas $>20 \times 10^9/L$. En la insuficiencia crónica solo en el caso de hemorragia grave o previo a procedimientos invasivos para mantener cifras $>20 \times 10^9/L$ plaquetas.²⁴ En estos pacientes es difícil conseguir incrementos significativos tras la transfusión de plaquetas.

11.3.2. Transfusión terapéutica de plaquetas.

La transfusión terapéutica de plaquetas se realiza cuando existe una alteración cuantitativa y/o cualitativa de las plaquetas y el paciente presenta una hemorragia atribuible al defecto plaquetario.

- Se **recomienda** transfundir plaquetas si existe hemorragia (grado 3 ó 4) y el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$, en ausencia de otros defectos funcionales (1B).

En la transfusión masiva y en pacientes politraumatizados, en los que se esperan cambios continuos y muy rápidos no sólo en la cifra de plaquetas sino también en los factores de la coagulación, la recomendación es mantener una cifra de plaquetas $>75 \times 10^9/L$. Mientras que en pacientes con CID la actitud ante la presencia de hemorragia y trombocitopenia, tras tratar la causa de la misma y corregir los defectos de la coagulación, será mantener una cifra $> 50 \times 10^9/L$ plaquetas.

Una situación especial lo constituye la cirugía cardiopulmonar con bomba extracorpórea, donde se produce una trombocitopenia dilucional y una alteración funcional transitoria de las plaquetas. Ya hemos comentado que la transfusión profiláctica se ha demostrado ineficaz para disminuir la incidencia y gravedad de los episodios hemorrágicos. Por lo tanto la transfusión debe quedar reservada para aquellos pacientes con cifras bajas ($<50 \times 10^9/L$ plaquetas) y que tras finalizar la intervención continúen con hemorragia microvascular no atribuible a la cirugía ni a alteraciones de la hemostasia.

11.4. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

11.4.1. Dosis.

Aunque la dosis profiláctica óptima todavía no está bien establecida, el estudio PLADO²⁵ muestra que los pacientes que reciben bajas dosis de plaquetas ($1,1 \times 10^{11}$ plaquetas/m² Superficie Corporal, SC) tienen el mismo riesgo hemorrágico que los que reciben dosis medias ($2,2 \times 10^{11}$ plaquetas/m² S.C.) o altas ($4,4 \times 10^{11}$ plaquetas/m² S.C.) administrándolas con indicación profiláctica en 1.272 pacientes con trombocitopenia central, el porcentaje de pacientes de cada grupo con al menos un episodio de sangrado de grado 2 o superior fue del 71%, 69% y 70%, respectivamente. Sin embargo, en la rama de dosis bajas se necesitaron un mayor número de transfusiones ya que, aunque el CC/ a las 4 horas fue similar, se consiguieron incrementos menores. Las dosis altas no demostraron ningún beneficio, por lo que no se recomiendan.

- Se **recomienda** la administración de una aféresis de plaquetas o una mezcla de 4-6 unidades recuperadas como dosis para la transfusión profiláctica para un adulto. En el caso de los pacientes pediátricos la **dosis recomendada** es de $0,5 \times 10^{11}$ plaquetas por cada 10 kg peso, o aproximadamente 10-20mL/kg de peso (1B).

En condiciones normales, la transfusión a un adulto de una dosis terapéutica de plaquetas obtenida de donaciones de sangre total o bien por aféresis, causa un aumento en el recuento entre 30 y $50 \times 10^9/L$ plaquetas que puede ser valorado realizando un recuento plaquetario entre los 10 y 60 minutos después de finalizar la transfusión.

El rendimiento de la transfusión de plaquetas puede calcularse de forma más exacta mediante el cálculo del incremento del recuento corregido (CCI):²⁶

$$CCI = [(\text{Recuento post-transfusión} - \text{Recuento pre-transfusión}) (\times 10^9/L) \times \text{Superficie corporal (en m}^2)] / \text{Plaquetas transfundidas } (\times 10^{11})$$

Si repetidamente, el CCI a la hora de la transfusión de un concentrado de plaquetas de obtención reciente (<2 días) y ABO compatible es <7,5 ó a las 18-24 horas es < 4,5 el paciente se considerará refractario a las transfusiones de plaquetas.

11.4.2. Administración.

No se precisan pruebas de compatibilidad eritrocitaria si el contenido de hematíes del concentrado de plaquetas es inferior a 2 mL.

La compatibilidad ABO, la duración del almacenamiento (<3 *versus* 4-5 días) así como la fuente (aféresis *versus* mezcla) tienen influencia en la recuperación de la cifra de plaquetas y el CCI, aunque ninguno de ellos parece tener impacto en la prevención de la hemorragia clínicamente significativa.²⁷

- Si las plaquetas están conservadas en plasma, para la transfusión de neonatos y en caso de refractariedad es **recomendable** que la transfusión sea ABO compatible entre el plasma del donante y los hematíes del receptor (1C).

Para prevenir la aloinmunización Rh, tras la transfusión de plaquetas Rh positivas a mujeres en edad fértil y niñas Rh negativas, se recomienda la administración de una dosis de inmunoglobulina anti-D (50µg), dicha profilaxis permite hasta 5 administraciones de plaquetas Rh incompatibles durante 6 semanas.²⁸

La transfusión debe realizarse a través de un filtro de 170-200 µm. Se realizará tan rápidamente como sea tolerada por el receptor, por lo general entre 20 y 30 minutos. Dado que la mayoría de los equipos de transfusión la equivalencia se sitúa en 15 gotas = 1 mL, ello supone un ritmo de infusión

de 125 a 225 gotas por minuto. En caso de riesgo de sobrecarga hídrica, se disminuirá el ritmo de infusión. En cualquier caso el tiempo de transfusión nunca excederá de las 4 horas para reducir el riesgo de contaminación bacteriana del producto.

11.5. REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.

Se define como refractariedad la ausencia de repuesta a las transfusiones, objetivada al menos en dos determinaciones de *CCI*, de la forma en que se ha descrito previamente, en el apartado 11.4.1. Se detecta en el 10-20% de los pacientes.

1. Aproximadamente el 5-10% de los casos es debido a aloimmunización, secundaria a embarazo o transfusiones previas, y producido por anticuerpos anti-HLA (clase I) y/o por anticuerpos antiplaquetarios específicos (*Human Platelet Antigen*, *HPA*). En estos casos de forma típica, el *CCI* a la hora es < 7,5.
2. Mucho más frecuente, es la refractariedad debida a factores no inmunes, siendo lo más común que el *CCI* a las 18-24 horas sea <4,5. Entre las causas habituales de refractariedad no inmune están la esplenomegalia, infección, hemorragia, CID, la enfermedad venooclusiva hepática y la administración de ciertos fármacos entre los que destacan la anfotericina B, vancomicina, ciprofloxacilo y la heparina. El secuestro esplénico y la hemorragia aguda pueden ser causa de alteración *CCI* a la hora.

La refractariedad secundaria a aloimmunización se ha reducido de forma significativa mediante la leucorreducción²⁹ y es posible que las tecnologías de inactivación de patógenos tenga un papel adicional.

El manejo del paciente con refractariedad aloimmune es complicado, y requiere la participación de un centro especializado.

Se proponen varias estrategias (1C) que se han demostrado igualmente útiles, con respuestas adecuadas en un 70-80% de los pacientes y que se usan en función de la disponibilidad:³⁰

1. Transfusión terapéutica (hemorragia > grado 2 OMS).
2. Uso de plaquetas ABO compatibles, frescas (<3 días), obtenidas mediante aféresis de:
 - a) Donantes HLA compatibles: requiere la tipificación HLA de muchos donantes para encontrar compatibles.
 - b) Donantes HLA parcialmente compatibles: amplía el número de donantes al agrupar antígenos HLA-A y B que comparten epítomos comunes (grupos de reactividad cruzada, en inglés *CREGs*, *Cross Reactive Group*).
 - c) HLA Matchmaker: selecciona según un algoritmo donantes HLA compatibles basado en que sólo tres aminoácidos (tripletes) constituyen los componentes críticos de los epítomos aloreactivos del HLA.
3. Prueba cruzada para plaquetas y selección de no reactivas.

Para aquellos pacientes con HLA infrecuentes o con pobre respuesta se ha intentado la utilización de inmunosupresores: inmunoglobulinas intravenosas, ciclosporina A, vinblastina, entre otros fármacos.

En caso de hemorragia grave, se puede utilizar la transfusión de dosis bajas de plaquetas aumentando la frecuencia de administración, asociar inhibidores de la fibrinólisis e incluso utilizar el factor VII recombinante que se ha demostrado eficaz en algunos trabajos, aunque su uso no está aprobado para esta indicación.

11. 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Heddle NM, Arnold DM, Boye D, et al. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: A systematic review. *Transfusion* 2008; 48:1447–1458.
2. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 2007; 47:644-652.
3. Benjamin RJ, Dy B, Perez J, et al. Bacterial culture of apheresis platelets: a mathematical model of the residual rate of contamination based on unconfirmed positive results. *Vox Sang* 2014;106: 23-30.

4. Lozano M, Knutson F, Tardivel R, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion. *Br J Hematol* 2011; 153:393–401.
5. Cazenave JP, Waller C, Kientz D, et al. An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. *Transfusion* 2010; 50:1210–1219.
6. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997; 337: 1870–1875.
7. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91: 3601–6.
8. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation: Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD004269.
9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter et al. TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013; 368: 1771–1780.
10. 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. *Lancet* 2012; 380: 1309–1316.
11. Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120:748–760.
12. Sagemester M, Oec L, Gmür J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93: 3124–3126.
13. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haemat* 2003; 122: 10–23.
14. Palo R, Capraro L, Hanhela R, et al. Platelet transfusions in adult patients with particular reference to patients undergoing surgery. *Transfus Med* 2010; 20:30–37.
15. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205–213.
16. 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.
17. Ray CE JR, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997; 204:97–99.

18. Duffy SM, Coyle TE. Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2013; 28:356-8.
19. Zeidler K I, Arn K, Senn O, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011; 51:2269-76.
20. Vavricka SR, Walter RB, Irani S, et al. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol* 2003; 82:570-3.
21. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, et al. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123: 1146–1451.
22. McIntyre L, Tinnmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 326–33.
23. Zhou A, Mehta RS, Smith RE. Outcomes of platelet transfusion in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective case series study. *Ann Hematol.* 2015; 94:467-472.
24. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition. Accesible en: "http://www.bundesgesundheitsministerium.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf"
25. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362:600–13.
26. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000; 14:180–196.
27. Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119:5553-5562.
28. Cid J, Lozano M, Ziman A, et al. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol* 2015; 168, 598–603.
29. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1861–9.
30. Pavenski K, Rebulla P, Duquesnoy R, et al. International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies (ICTMG) Collaborators. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion.* 2013; 53: 2230-2242.

SECCIÓN 12. GRANULOCITOS

12.1 CONCENTRADOS DE GRANULOCITOS (OBTENCIÓN, FISIOLOGÍA, ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

12.1.1 Obtención.

Las infecciones fúngicas y bacterianas constituyen una de las complicaciones más graves en los pacientes con neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/L$), ocasionada por regímenes de quimioterapia intensos para el tratamiento de enfermedades hematológicas o como parte del proceso del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En las últimas décadas se ha venido empleando la transfusión de granulocitos para prevenir y/o tratar infecciones en pacientes neutropénicos o con alteración en la función de estas células.

Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que la mayor limitación para la eficacia de la transfusión de granulocitos es la administración de un número insuficiente de ellos, inferior a 1×10^{10} granulocitos por dosis. Por ello, es importante que su obtención sea a través de leucoaféresis, preferiblemente de grandes volúmenes, a partir de donantes tratados con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) y corticosteroides. Las dosis recomendadas son de $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ de G-CSF por vía subcutánea y 8 mg de Dexametasona vía oral, 12 horas antes de la aféresis programada.¹

Para lograr una mejor separación de los granulocitos y de los eritrocitos durante la leucoaféresis, se emplean agentes de sedimentación. El agente empleado con mayor frecuencia es el Hidroxi-Etil-Almidón de alto peso molecular (HES, *HydroxyEthyl Starch*) al 6%.²

Se calcula que el tiempo mínimo requerido entre la preparación del donante (12 horas antes ha de premeditarse), la obtención del consentimiento informado, la recolección de granulocitos por aféresis, el análisis de las muestras del donante, la irradiación y la realización de las pruebas de

compatibilidad, es entre 24 y 48 horas. El concentrado de granulocitos no suele poder estar listo para ser administrado antes de este periodo.³

La obtención de granulocitos a partir de la placa leuco-plaquetaria procedentes de unidades de sangre total difícilmente proporciona la dosis adecuada necesaria ($>1 \times 10^{10}$ granulocitos por componente).¹

12.1.2. Fisiología de los granulocitos.

Los neutrófilos son granulocitos que tienen un papel esencial en la inmunidad innata. Su principal función es la fagocitosis y la eliminación de los microorganismos.

La premedicación de los donantes de leucoaféresis con G-CSF, incrementa notablemente el número de neutrófilos circulantes, el rendimiento de las leucoféresis,^{4,5} prolonga la supervivencia de los granulocitos⁶ e incrementa su actividad microbicida.⁷

Es importante tener en cuenta que inmediatamente después de ser transfundidos los granulocitos se ubican temporalmente en la circulación pulmonar; lo cual retrasa, en 1 a 2 horas, su aparición en el torrente circulatorio. El porcentaje de recuperación de los granulocitos transfundidos que se considera adecuado está entre el 30% y el 50%. Posteriormente, los granulocitos pueden también localizarse en el bazo y el hígado.²

12.1.3. Almacenamiento y caducidad.

Los concentrados de granulocitos deben transfundirse tras su obtención tan pronto como sea posible porque su función se deteriora rápidamente. Sin agitación o con una ligera agitación los granulocitos pueden ser almacenados a 22° C durante 24 horas sin una pérdida sustancial de su función.

Se recomienda que los granulocitos sean transfundidos dentro de las 6 horas de su obtención e irradiación y no más allá de las 24 horas.¹

12.1.4. Dosis y modo de administración.

La dosis recomendada mínima es de 1×10^{10} granulocitos por componente, con una dosis inicial $>8 \times 10^8$ granulocitos/kg en adultos.³ En recién nacidos con sepsis bacteriana se recomienda $>0,5 \times 10^9$ granulocitos/kg de peso.⁸

La frecuencia de transfusiones dependerá de cada paciente. La periodicidad descrita en la literatura está entre dos veces al día en casos muy graves de infección y una vez a la semana, en transfusiones profilácticas después del trasplante de progenitores.³

La transfusión de granulocitos debe continuar hasta que la infección se resuelva o hasta que el nivel de neutrófilos sea $>1,0 \times 10^9/L$, en ausencia de transfusiones de granulocitos posteriores.

En condiciones fisiológicas, la vida media de los granulocitos es de 5 a 9 horas, pero se acorta sustancialmente si hay infección. Los granulocitos obtenidos de donantes estimulados con G-CSF presentan una vida media un poco más prolongada.⁹

Como ya ha sido mencionado, la valoración del incremento de los granulocitos debe hacerse después de 2 horas de ser finalizada la transfusión. Debido a que en las dos primeras horas los granulocitos se ubican primordialmente en la circulación pulmonar.

El aumento en el recuento de granulocitos en sangre periférica del paciente después de su transfusión depende de la dosis administrada y del estado del paciente. El ascenso puede no producirse en absoluto en sangre periférica en casos de alto consumo. Este puede ser el caso de una infección en curso, ya que los granulocitos migran de la circulación sanguínea al foco de infección donde se encargarán de fagocitar y matar a los microorganismos. Otra posibilidad de la falta de respuesta, que debe ser excluida (incremento $<500 \times 10^6/L$), especialmente en su uso profiláctico, es la aloinmunización del paciente frente a antígenos HLA o frente a antígenos específicos de los granulocitos (HNA, *Human Neutrophil Antigen*).³

12.2. PRUEBAS DE LABORATORIO Y PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LA TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS.

Debido al alto contenido de eritrocitos que tienen los concentrados de granulocitos, deben transfundirse respetando la compatibilidad de los grupos ABO y Rh. Se debe realizar la prueba cruzada eritrocitaria y el escrutinio de anticuerpos irregulares. La incompatibilidad ABO mayor no supone una

contraindicación absoluta. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el título de anticuerpos y considerar la reducción de la cantidad de hematíes en el concentrado de granulocitos.

Con el objeto de prevenir las complicaciones pulmonares, se requiere la realización de una prueba de compatibilidad leucocitaria. La presencia de anticuerpos anti-HLA y/o anti-HNA en el donante es una contraindicación absoluta para usar los granulocitos de dicho donante, ya que su transfusión puede provocar una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPAR-T, o *Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI*) en el paciente. Del mismo modo, la transfusión de granulocitos puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-HLA y/o anti-HNA en el paciente; y ser causa de una LPAR-T en posteriores transfusiones.

Estudios previos han descrito la asociación entre la administración simultánea de anfotericina B, la transfusión de granulocitos y la ocurrencia de reacciones pulmonares. Para evitarlo, se ha establecido un intervalo entre 4 y 6 horas entre la administración de anfotericina B y la transfusión de granulocitos, a pesar de que dicha asociación se ha puesto en duda en estudios posteriores.¹⁰

Puesto que han sido descritos casos de enfermedad injerto contra huésped tras la transfusión de granulocitos,¹¹ los concentrados de granulocitos deben ser irradiados.

Para prevenir la aloinmunización frente al antígeno D en mujeres Rh negativas en edad fértil, se debe de administrar gammaglobulina anti-D (10 µg anti-D/mL de hematíes) de forma profiláctica, si la transfusión de granulocitos con hematíes Rh positiva a mujeres Rh negativas es inevitable

La transmisión de CMV también ha sido descrita en relación con la transfusión de granulocitos.¹² Por lo tanto, cuando la transfusión de granulocitos se realice a pacientes seronegativos para CMV, se recomienda administrar granulocitos procedentes de donantes seronegativos.¹³

Con respecto al ritmo de infusión, se recomienda que sea lento, alrededor de 1×10^{10} células/hora, aunque se ha notificado que la infusión de granulocitos en 35-60 minutos es bien tolerada.¹⁴ El filtro utilizado para la infusión de granulocitos debe tener un diámetro de poro entre 170-230 µm.²

12.3. SEGURIDAD DEL DONANTE.

Debe existir un procedimiento operativo estándar donde se describa pormenorizadamente el manejo de un donante de granulocitos: la información que se debe proporcionar al donante, la obtención del consentimiento informado, dosis y modo de administración de la premedicación, dosis máxima de administración de G-CSF, control y seguimiento de las complicaciones a corto y largo plazo, etc.

Así mismo debe existir un registro del seguimiento de las complicaciones a corto y largo plazo de los donantes y de los consentimientos informados de la donación de granulocitos.

12.4. INDICACIONES Y RECOMENDACIONES.

En este momento, se desconoce el papel preciso de la transfusión terapéutica o profiláctica de granulocitos, obtenidos por aféresis de donantes estimulados con G-CSF y esteroides, en el manejo de pacientes infectados resistentes al tratamiento con defectos cuantitativos (neutropenia) o cualitativos de estas células (enfermedad granulomatosa crónica u otras enfermedades hereditarias con alteración de la función de los granulocitos).¹

La mayoría de los estudios han sido realizados hace décadas, y desde entonces la terapia antimicrobiana ha avanzado de forma extraordinaria. Además las dosis que se usaban antes eran inferiores a las que hoy día se consideran óptimas ($>1 \times 10^{10}$ granulocitos por componente) porque la obtención de granulocitos se hacía a partir de donantes no estimulados. En general, los estudios disponibles aportan bajos niveles de evidencia científica.^{15,16}

- Por lo tanto, actualmente **no se dispone de ensayos** clínicos aleatorizados bien diseñados, que usen las dosis actuales ($>1 \times 10^{10}$ granulocitos por componente), y **que permitan recomendar o desaconsejar la transfusión de granulocitos como terapia estándar.**

Dadas las dificultades logísticas (necesidad de realizar pruebas de compatibilidad leucocitaria y eritrocitaria, irradiación del producto, corto periodo de caducidad, etc.), los inconvenientes para el donante (efectos a corto y largo plazo de la premedicación, infusión de HES, donación de

aféresis, etc.) y el paciente (aloimmunización, riesgo de LPAR-T, etc.), se ha establecido que la transfusión de granulocitos debe hacerse preferiblemente en centros de referencia y en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos nacionales y/o internacionales.^{2,3}

No obstante, si la transfusión de granulocitos se realiza, es fundamental tener en cuenta **10 puntos esenciales**:

1. Dado que el tiempo de preparación del donante y la obtención del concentrado de granulocitos es de 24 a 48 horas, y que la infusión debe hacerse dentro de las 6 horas de la extracción y no más allá de las 24 horas, es **fundamental una adecuada coordinación** entre el Centro de Transfusión o el Servicio de Transfusión y la Unidad Clínica donde se encuentra ingresado el paciente.
2. El donante de granulocitos debe cumplir con todos los requisitos establecidos por la **normativa vigente** en cuanto a la selección de donantes y detección de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión (Real Decreto 1088/ 2005).
3. Se debe disponer de un **procedimiento operativo estándar** donde se describa el manejo del donante de granulocitos, incluyendo un registro de los consentimientos informados y la determinación de la dosis máxima de administración de G-CSF (generalmente 3 dosis). Asimismo, se debe realizar un seguimiento del donante para documentar la aparición de efectos adversos a corto y largo plazo.
4. La **compatibilidad de los grupos ABO y Rh** entre el donante y el paciente es esencial. Se debe realizar la prueba cruzada eritrocitaria y el escrutinio de anticuerpos irregulares.
5. Es imprescindible la realización de una **prueba de compatibilidad leucocitaria**. La presencia de anticuerpos anti-HLA y/o anti-HNA en el donante o en el paciente es una contraindicación absoluta por el riesgo LPAR-T o *TRALI*.
6. Los concentrados de granulocitos deben ser **irradiados** tras su recolección y ser transfundidos a la mayor brevedad tras la irradiación.
7. En pacientes CMV seronegativos se debe administrar granulocitos procedentes de **donantes CMV seronegativos**.
8. La dosis recomendada mínima es de **1 x 10¹⁰ granulocitos por dosis**, para ello es imprescindible la premedicación del donante con G-CSF con o sin dexametasona.
9. Se recomienda que los granulocitos sean transfundidos dentro las 6 horas de su obtención y no más allá de las 24 horas.
10. El ritmo de infusión recomendado es de **1x 10¹⁰ células/ hora**, usando un filtro con un diámetro de poro entre **170-230 µm**.

12.5. BIBLIOGRAFÍA.

1. Strauss RG. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. *Br J Haematol* 2012; 158: 299-306.
2. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition. Accesible en: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf
3. Dutch Blood Transfusion Guidelines. 2011. Accesible en: <http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/prod-en-dienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf>
4. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, et al. The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 1993; 81:1883-8
5. Caspar CB, Seger RA, Burger J, Gmür J. Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1993; 81:2866-71.
6. Leavy PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2001; 40: 414-9
7. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 1991; 163:579-83.
8. Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apheresis* 1996; 11:1-9.
9. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Montavoni A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992; 80: 2012-20.
10. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, Schiffer C, Aisner J, Wiernik PH. Granulocyte trans-fusion therapy and amphotericin B: adverse reactions. *Am J Hematol* 1989; 31:102-8.
11. Ford JM, Cullen MH, Lucey JJ, Tobias JS, Lister TA. Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet* 1976; 7996:1167-9.
12. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, Miller MJ, Mickey R, Martin WJ, Lin CH, Gale RP. Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. *Ann Intern Med* 1980; 93:671-5.
13. Nichols WG, Price T, Boeckh M. Donor serostatus and CMV infection and disease among recipients of prophylactic granulocyte transfusions. *Blood* 2003; 101:5091-2.
14. Jendiroba DB, Freireich EJ. Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to immunoreconstitution. *Blood Rev* 2000; 14:219-27.

15. Stanworth S, Massey E, Hyde C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction (Review). 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. Accessible en: <http://www.thecochranelibrary.com>
16. Massey E, Paulus U, Doree C, Stanworth S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction (Review). 2014 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. Accessible en: <http://www.thecochranelibrary.com>

SECCIÓN 13. PLASMA

13.1 PLASMA DESTINADO A TRANSFUSIÓN (OBTENCIÓN, TIPOS DE PLASMA, ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

13.1.1. Obtención.^{1,2}

La denominación de plasma fresco congelado (PFC) se refiere al componente sanguíneo obtenido de donante único a partir de una donación de sangre total o de una donación de aféresis; bien a través de una plasmaféresis o como parte de una donación de multicomponentes en la cual además de extraer plasma se extrae plaquetas y/o hematíes.

El volumen de plasma obtenido a partir de una donación de sangre total (450 ± 45 mL), es de 200-300 mL. El volumen de una donación de plasmaféresis es de 600 mL y de una unidad de plasma obtenida de una donación de multicomponentes de 200-300 mL.

El plasma obtenido de una unidad de sangre total mantenida a una temperatura entre 4-6°C debe separarse de las células por centrifugación preferiblemente en las siguientes 6 horas tras la donación y no más allá de las 18 horas. El plasma también puede ser obtenido a partir de una unidad de sangre total rápidamente enfriada tras la extracción a una temperatura entre + 20°C y + 24°C usando un procedimiento validado y mantenida hasta 24 horas. El plasma obtenido por aféresis puede conservarse a una temperatura entre + 20 °C y + 24°C, usando un procedimiento validado de enfriamiento, durante 24 horas antes de su congelación.

No obstante, tanto el plasma obtenido por aféresis como el plasma obtenido de unidades de sangre total, debe ser congelado en el menor tiempo posible tras la donación (idealmente en las primeras 6 horas), de forma rápida (en menos de 1 hora) y a una temperatura inferior a -30°C, de manera que garantice los correctos niveles de los factores de la coagulación.

13.1.2. Tipos de plasma.^{1,2}

En España es preceptivo que el PFC destinado a transfusión sea sometido a medidas adicionales de seguridad, bien a un tratamiento de cuarentena o de inactivación de patógenos:

- a) El PFC cuarentenado: plasma liberado para transfusión tras un periodo de cuarentena una vez que los resultados de las pruebas de detección de agentes infecciosos realizadas al donante en una nueva determinación son negativas; habitualmente VHB, VHC y VIH. El periodo de cuarentena viene definido por el tiempo suficiente para excluir el riesgo de contagio durante el periodo ventana de una infección transmitida por transfusión. El periodo de cuarentena comúnmente aplicado es de 6 meses, aunque éste puede ser acortado si se emplean pruebas de detección de ácidos nucleicos (NAT, *Nucleic Acid Testing*).
- b) El PFC inactivado: plasma sometido a técnicas estandarizadas de inactivación/reducción de patógenos mediante diversos medios físico-químicos. Actualmente existen disponibles en España varias tecnologías de inactivación/reducción de patógenos:
 1. Método de inactivación basado en la adición de azul de metileno al plasma e iluminación con luz visible (180 J/cm²; longitud de onda 590 nm).
 2. Método de inactivación basado en la adición de riboflavina al plasma y su posterior iluminación con luz ultravioleta (6,24 J/mL; longitud de onda 265-370 nm).
 3. Método de inactivación basado en la adición de amotosalen al plasma y su posterior iluminación con luz ultravioleta A (3 J/cm²; longitud de onda 320-400 nm).

Nota aclaratoria: Las recomendaciones de esta guía se refieren al plasma cuarentenado y al plasma inactivado con azul de metileno, ya que este capítulo se ha basado en publicaciones y guías transfusionales extranjeras que se refieren primordialmente a las recomendaciones de plasma no tratado con las tecnología de inactivación de patógenos que usan riboflavina o amotosaleno y luz ultravioleta.

13.1.3. Almacenamiento y caducidad. ^{1,2}

El PFC almacenado a una temperatura ≤ -25 °C puede conservarse durante 36 meses en función del procedimiento de extracción y procesamiento. A una temperatura entre -18 °C y -25 °C puede ser almacenado durante tres meses. La temperatura de almacenamiento debe mantenerse durante el transporte.

El PFC debe ser usado tan pronto sea posible tras su descongelación y no debe ser re-congelado. No obstante, el PFC que ha sido descongelado a 37 °C y almacenado a una temperatura entre $2-6$ °C es viable durante 5 días después de la descongelación, excepto para el tratamiento de déficits de factores termolábiles (Factor V y Factor VIII).

13.1.4. Dosis y modo de administración.

a) Dosis: La dosis de plasma a transfundir se calcula de la siguiente manera.³

1 mL de plasma/Kg de peso, incrementa los factores de la coagulación y los niveles de inhibidores de proteasas o el TP (Tiempo de Protrombina):

- 1 U/dL ó 1 %, cuando no hay una situación de alto consumo de los factores / inhibidores de la coagulación.
- 0,5-1,0 U/dL ó 0,5-1,0% en casos de alto consumo (niveles de fibrinógeno entre 2-3 mg/dL).

Por lo tanto, para un paciente de 75 kg, con un TP del 40%, siendo el objetivo incrementar el TP al 60% (diferencia 20%), la dosis de plasma a transfundir será de 1.500 mL (75 kg x 20 mL PFC / kg). Correspondiendo a 6 unidades de 250 mL de PFC.

Para que la transfusión de PFC sea efectiva se recomiendan dosis de al menos 15 mL/kg peso (en adultos una dosis inferior a los 600 mL no es adecuada) y a un ritmo de infusión de 30-50 mL/min.

Para determinar la adecuada velocidad de transfusión ha de tenerse en cuenta los riesgos de hipervolemia-especialmente en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca así como en niños y ancianos-, hipotermia e intoxicación por citrato.

En los casos de recambio plasmático realizado en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), se requieren dosis superiores, de 40-60 mL/kg para lograr el recambio del 100-150% del plasma.

b) Administración:3,4

La transfusión de PFC se debe realizar por vía intravenosa usando, preferentemente, una vía periférica y un equipo de transfusión que disponga de un filtro con un diámetro de poro entre 170-230 µm.

En casos de transfusión urgente el médico que prescribe la transfusión debe tener en cuenta que el tiempo necesario para descongelar una unidad de PFC es de 30 minutos aproximadamente, a ello ha de sumarse el tiempo de transporte.

Para la transfusión de plasma no son necesarias las pruebas de compatibilidad transfusional. No obstante, se debe administrar respetando la identidad del grupo ABO, en el caso de que esto no sea posible se puede transfundir PFC no-ABO idéntico pero compatible. La transfusión de PFC AB a todos los pacientes no es recomendable ya que este tipo de plasma es un recurso muy limitado. La prevalencia del grupo AB en la población es de apenas un 4% (Tabla I).

Tabla I. Orden de preferencia en la selección del tipo de plasma a transfundir según el grupo ABO del paciente.⁴

| Grupo ABO del paciente | O | A | B | AB |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 1ª elección | O† | A | B | AB‡ |
| 2ª elección | A | AB‡ | AB‡ | A* |
| 3ª elección | B | B* | A* | B* |
| 4ª elección | AB‡ | - | - | - |

† El plasma del grupo O debe administrarse sólo a los pacientes de grupo O.

‡ El plasma AB, al carecer de anticuerpos del sistema ABO puede ser transfundido a pacientes de cualquier grupo sanguíneo ABO, sin embargo esta práctica no es recomendable ya que es un recurso sumamente escaso y debe reservarse para los pacientes AB.

* Se aconseja determinar el título de anticuerpos del sistema ABO y descartar transfundir plasma con altos títulos de anticuerpos.

13.2. INDICACIONES Y RECOMENDACIONES.

13.2.1. Principios generales.⁵

El PFC se transfunde habitualmente con el objetivo de corregir los resultados de las pruebas de coagulación anormales y de prevenir o frenar el sangrado.

En el momento actual se dispone de escasa evidencia científica que contribuya a definir el adecuado uso de este componente sanguíneo.

Sin embargo, sí que existen datos indirectos y directos que determinan en qué situaciones clínicas la transfusión de PFC conlleva un beneficio muy escaso:

1. No hay evidencia científica de la eficacia clínica de la transfusión profiláctica de PFC. Como se describe más adelante, algunas de las "no recomendaciones" se refieren a la transfusión profiláctica de PFC en varias situaciones clínicas.
2. No hay evidencia científica de que los resultados de las pruebas de coagulación anormales estén asociados a un incremento del riesgo de sangrado. La transfusión de PFC tiene muy poco efecto en la corrección de elevaciones leves o moderadas del INR (International Normalized Ratio).
3. Debido a la corta vida media de algunos factores de la coagulación (p.ej. factor VII: 5-6 horas; factor V: 12-15 horas, etc.), si no se ajusta el intervalo transfusional, el efecto de la transfusión de PFC es transitorio.

Para lograr una transfusión de plasma eficiente, se recomienda tener en cuenta varios aspectos:

1. Es preciso confirmar con pruebas de laboratorio la sospecha de coagulopatía, al menos debe realizarse el tiempo de protrombina (TP) o INR, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y la determinación de fibrinógeno.
2. No obstante, la transfusión de PFC no debe basarse únicamente en las pruebas de laboratorio, ha de tenerse en cuenta el diagnóstico, el riesgo y las consecuencias de la hemorragia para el paciente. Niveles de facto-

res de la coagulación $\geq 30\%$ y concentraciones de fibrinógeno $\geq 100\text{mg/dL}$ son suficientes para mantener la hemostasia.

3. La petición de transfusión debe incluir el diagnóstico, la dosis estimada en función del objetivo a conseguir y el intervalo transfusional.
4. Debe controlarse la eficacia postransfusional

13.2.2. Transfusión masiva: coagulopatía dilucional en las hemorragias graves y agudas.³

Los pacientes con hemorragias graves y agudas que son transfundidos de forma masiva con fluidos de reposición y hematíes pueden presentar una coagulopatía secundaria a la pérdida de sangre y a la dilución de los factores de coagulación. El descenso de fibrinógeno por debajo de 100 mg/dL y del tiempo de protrombina (TP) a niveles inferiores del 50% se asocia a sangrado microvascular difuso. Sin embargo, en el momento actual, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que permitan determinar las dosis de plasma eficaz.

La transfusión de plasma está indicada en los casos de hemorragia aguda grave asociada a coagulopatía dilucional en los siguientes casos:

1. Hemorragia aguda de más de 100 mL/min o la demanda de transfusión de más de 2 concentrados de hematíes (CH) cada 15 minutos, tras la transfusión de al menos 4-6 CHs.
2. Evidencia de sangrado microvascular difuso.
3. $\text{TP} < 50\%$ o $\text{TTPa} > 45\text{ seg.}$ y/o fibrinógeno $< 100\text{mg/dL}$.
4. El objetivo de la terapia debe ser el cese del sangrado microvascular difuso o la prevención de éste al lograr un $\text{TP} > 50\%$, fibrinógeno $> 100\text{ mg/dL}$ y el acortamiento de TTPa a niveles $< 45\text{ seg.}$

El tratamiento profiláctico con plasma para disminuir el sangrado postoperatorio no está indicado en enfermos sometidos a cirugía cardíaca.

Recomendaciones

- Se recomienda transfundir plasma rápidamente a dosis de $15\text{-}20\text{ mL/}$

Kg de peso en pacientes con hemorragia aguda intensa y sangrado microvascular difuso causado en parte por una coagulopatía con valores de TP <50% o TTPa >45 seg. y/o fibrinógeno < 100mg/dL (1C).³

- Se sugiere transfundir plasma a pacientes traumatizados que requieren transfusión masiva (2B).⁶
- No se puede recomendar ni a favor ni en contra la transfusión de plasma a un ratio plasma/CH de 1/3 en pacientes traumatizados que requiere transfusión masiva.⁶
- No se puede recomendar ni a favor ni en contra la transfusión de plasma en pacientes sometidos a cirugía en ausencia de transfusión masiva.⁶
- No se recomienda transfundir plasma de forma profiláctica en el postoperatorio a pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar si el TP > 50% y el fibrinógeno >100mg/dL, en ausencia de sangrado microvascular difuso (1A).³

13.2.3. Hepatopatía.³

Los pacientes con hepatopatía grave, además de presentar unos valores reducidos de factores de la coagulación también presentan un descenso de los inhibidores de la coagulación, motivo por el cual la tendencia al sangrado es inferior a la esperable para sus niveles de TP. Además el volumen intravascular en estos enfermos está aumentado debido al hiperaldosteronismo, de tal modo que el riesgo de hipervolemia es elevado después de la transfusión de grandes cantidades de plasma en comparación con otro tipo de enfermos que reciben dosis similares.

En el trasplante hepático la indicación de la transfusión de plasma depende del procedimiento quirúrgico y de la duración de la cirugía.

En los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la administración profiláctica de plasma no mejora el pronóstico

Los pacientes con insuficiencia hepática y TP < 50% sometidos a biopsia hepática con aguja fina con monitorización por laparoscopia y ultrasonidos, no presentan mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, la transfusión profiláctica de plasma antes de la biopsia no está indicada, aunque sí se

aconseja la monitorización postoperatoria del sangrado. El descenso de TP < 30% no conduce a un mayor riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia hepática después de la realización de una paracentesis o una toracocentesis. Los pacientes con TP <10% a los que se inserta una vía central tienen una mayor incidencia de hematoma superficial, pero no un sangrado prolongado en la zona de la inserción. La transfusión profiláctica de plasma no está indicada en estos casos.

Recomendaciones

- Se sugiere transfundir plasma a pacientes con hepatopatía y coagulopatía con un TP <50% y hemorragia grave a dosis de 20 ml/Kg de peso, con el objetivo de parar la hemorragia e incrementar el TP a niveles \geq 50% (2C).³
- Se sugiere no transfundir plasma en el perioperatorio de forma profiláctica en pacientes que van a ser sometidos a transplante hepático si el TP \geq 50% (2C).³
- No se recomienda la transfusión profiláctica de plasma en pacientes con insuficiencia hepática aguda sin sangrado con el objetivo de mejorar el pronóstico (1B).³
- No se recomienda la transfusión profiláctica de plasma en pacientes con hepatopatía y coagulopatía en el contexto de una biopsia hepática con aguja fina, después de una paracentesis, una toracocentesis o la inserción de un vía central (1C).³

13.2.4. Coagulación intravascular diseminada (CID).³

Los pacientes con CID y hemorragia grave que es agravada por el deterioro intenso de la coagulación, deben recibir plasma a altas dosis y de forma repetida hasta alcanzar unos niveles de PT de alrededor del 50%.

Recomendaciones

- Se **sugiere** transfundir plasma a dosis de 20 ml/kg de peso a pacientes con CID y coagulopatía con TP <50% y/o fibrinógeno <100mg/dL y hemorragia grave (2C).³

- Se **sugiere** no transfundir plasma a pacientes con CID y coagulopatía con TP <50% y/o fibrinógeno < 100mg/dL, que no vayan a ser sometidos a cirugía y que no presenten riesgo de sangrado (2C).³
- **No se recomienda** transfundir plasma a pacientes con pancreatitis aguda sin CID y sin coagulopatía (1A).³

13.2.5. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y Síndrome hemolítico urémico (SHU) del adulto.³

El recambio plasmático es eficaz en las formas de PTT más comunes que se caracterizan por un deficiencia de la proteasa que escinde el factor von Willebrand (vWf:CP, vWf cleaving protease, sinónimo de ADAMTS13) o por la presencia de anticuerpos inhibidores de dicha proteasa. Mediante el recambio plasmático los anticuerpos son retirados y el déficit de la proteasa es corregido.³

El recambio plasmático conlleva una reducción significativa de la mortalidad a los dos años, en los pacientes con PTT, desde cifras superiores al 90% hasta el 20-30%, y es claramente superior a la transfusión de plasma convencional.³

En cuanto al tipo de plasma a usar en los recambios plasmáticos realizados a estos pacientes, merece la pena mencionar que varios estudios han demostrado que el tratamiento con plasma sobrenadante de crioprecipitado como fluido de reposición no conlleva ningún beneficio adicional cuando se compara con el uso de PFC en plasmaféresis terapéuticas realizadas a pacientes con PTT.^{7,8}

Por otro lado, otros estudios han señalado que es preferible el empleo de PFC cuarentenado, en lugar de plasma tratado con azul de metileno, en los recambios plasmáticos realizados a los pacientes con PTT.^{9,10}

Recomendaciones

- Se **recomienda** el recambio plasmático como tratamiento de primera línea en pacientes con PTT (1 A).^{11,12}
- Se **recomienda** realizar recambios plasmáticos diarios a los pacientes con TTP aguda o SHU del adulto a dosis de 40-60mL/kg de peso hasta que el recuento de plaquetas sea > 100,000/ μ L. Si el ritmo de respuesta es lento, está indicado el recambio plasmático dos veces al día (1A).³

13.2.6. Deficiencias hereditarias de factor V.

La deficiencia grave hereditaria de factor V con una actividad residual <5% es muy infrecuente. La transfusión de plasma a dosis de 15-20 mL/kg de peso esta indicada, para mantener unos niveles efectivos de factor V de al menos 15-20%, antes de una cirugía o de la realización de un procedimiento invasivo y en casos de hemorragia grave. Dado que la vida media del factor V (12-15h) es corta, el plasma ha de ser transfundido cada 12 horas.¹³

En casos de hemorragia aguda grave y riesgo de sobrecarga de volumen puede ser necesario el recambio plasmático, especialmente en niños. El tratamiento con factor VII activado (VIIa) solo o combinado con plasma puede estar indicado en ciertos casos.¹⁴

Debido al contenido plaquetar de factor V, se ha propuesto transfundir plaquetas a pacientes con deficiencia grave hereditaria de factor V, sin embargo la eficacia de la transfusión de plaquetas en este contexto no ha sido probada.³

Recomendaciones

- Se **recomienda** el transfusión de plasma a dosis 15-20 mL/kg de peso en pacientes con deficiencia grave hereditaria de factor V (actividad residual <5%), antes de una cirugía o de la realización de un procedimiento invasivo y en casos de hemorragia grave, para mantener unos niveles efectivos de factor V de al menos 15-20% (1C).³
- Se **sugiere** el recambio plasmático de 40 mL/kg de peso en pacientes con deficiencia grave hereditaria de factor V (actividad residual <5%), antes de una cirugía o de la realización de un procedimiento invasivo, si los valores efectivos de factor V (15%-20%) no pueden ser alcanzados con la transfusión de plasma (1C).³

13.2.7. Situaciones en las que el plasma no está indicado.

Además de las situaciones expuestas en apartados anteriores en las que no se recomienda la transfusión de plasma, existen otras condiciones en las que la transfusión de plasma no esta indicada.

Recomendaciones

- **No se recomienda** la transfusión de plasma como tratamiento de la hipovolemia (1C).³
- **No se recomienda** la transfusión de plasma como terapia de nutrición parenteral (1C).³
- **No se recomienda** la transfusión de plasma como sustituto de las inmunoglobulinas (1C).³
- **No se recomienda** la transfusión de plasma como tratamiento de las deficiencias de los factores de la coagulación o de los inhibidores de las proteasas que inhiben o modulan la coagulación, ya que estas deficiencias pueden ser tratadas con concentrados de factores específicos. Siendo la única **excepción** los episodios hemorrágicos inducidos por fármacos antagonistas de la vitamina K, o cuando estos pacientes precisen ser intervenidos de urgencia o vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos y no se disponga de concentrado de complejo protrombínico (CCP) o éste este contraindicado (1C).³
- **No se recomienda** la transfusión de plasma en trastornos de la coagulación en los que el plasma no es el tratamiento de elección tales como la trombocitopenia, las alteraciones cualitativas de las plaquetas o la hiperfibrinólisis (1C).³

13.2.8. CONTRAINDICACIONES.

En los pacientes con intolerancia al plasma y un déficit confirmado de IgA, el plasma esta contraindicado. El déficit de IgA es bastante común (prevalencia 1:650), los anticuerpos anti-IgA pueden estar presentes en estos individuos y ser la causa de reacciones anafilactoides asociadas a la transfusión de componentes sanguíneos que contengan IgA.³

13.3. BIBLIOGRAFÍA.

1. Estándares en Transfusión Sanguínea. Fundación CAT. 4ª edición, 2012
2. 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.

3. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition. Accesible en: "http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf"
4. British Committee for Standards in Haematology, 2004. Guidelines for the use of Fresh Frozen Plasma, Cryoprecipitate and Cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
5. Tinmouth A. Evidence for a rationale use of frozen plasma for the treatment and prevention of bleeding. *Transf Apher Science* 2012; 46:293-298.
6. Roback J,D, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; 50: 1227-1239.
7. Michael M, Elliot EJ, Craig JC, et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trails. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:259-72.
8. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012; 52 (Suppl): 38-44S.
9. 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 thrombocytopenic purpura.*Vox Sang* 2004;86:246-251.
10. Río-Garma J, Alvarez-Larrán A, Martínez C, et al. Methylene blue-photoinactivated plasma vs. fresh-frozen plasma in thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol* 2008; 143:39-45.
11. Shaz BH, Schwartz J, Winters JL. How we developed and use the American Society for Apheresis guidelines for therapeutic apheresis procedures. *Transfusion* 2014; 54: 17-25.
12. Contreras E, de la Rubia J, Río-Garma J, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)* 2015; 144(79):331.e1-331.e13.
13. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
14. Gonzalez-Boullosa R, Ocampo-Martinez R, Alarcon-Martin MJ, et al. The use of recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital factor V deficiency. *Haemophilia* 2005; 11:167–70.

SECCIÓN 14: CRIOPRECIPITADO

14.1. CRIOPRECIPITADO (OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD).

El crioprecipitado es la fracción plasmática que precipita al descongelar a 4°C el plasma fresco congelado. Tras la descongelación de una unidad de plasma fresco congelado (PFC) se realiza la centrifugación a 4°C, para sedimentar el precipitado; el plasma sobrenadante se elimina, dejando el precipitado en 30 a 40 mL de plasma, que es nuevamente congelado, pudiendo almacenarse hasta 36 meses, dependiendo del procedimiento de extracción, procesamiento y temperatura de conservación utilizado.¹⁻²

Las proteínas que precipitan son: fibrinógeno, Factor XIII, Factor VIII C, Factor VIII von Willebrand y fibronectina. El contenido de Factor VIII C de la unidad debe ser > de 70 UI, y el de fibrinógeno > 140 mg.

14.2. INDICACIONES.

En hemorragias asociadas a déficits de los factores que contiene, siempre que no estén disponibles concentrados de los factores específicos.

En la práctica clínica la indicación más frecuente es la hipofibrinogenemia en transfusión masiva o coagulación intravascular diseminada. Menos frecuente es su uso en las disfibrinogenemias congénitas o adquiridas.^{3,4,5}

- A pesar del uso extensivo del crioprecipitado para el tratamiento de la hipofibrinogenemia, actualmente **no se dispone de ensayos clínicos** aleatorizados, prospectivos y controlados **que permitan recomendar o desaconsejar su uso**. Es necesaria la realización de estudios clínicos bien diseñados que proporcionen información sobre la eficacia y la seguridad del crioprecipitado en comparación con otros tratamientos alternativos.⁴

14.3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

a) Dosis

El tratamiento habitual en la hipofibrinogenemia es 1 U por cada 5 a 10 kg de peso, que debe repetirse hasta lograr un fibrinógeno > 100 mg/dL.^{3,4}

b) Administración

Debe descongelarse a temperatura controlada de 37°C, y transfundirse de forma inmediata.

El almacenamiento tras la descongelación debe realizarse a 22°C, aunque debe evitarse y no superar las 6 horas, ya que implica la reducción en la concentración de los factores lábiles de la coagulación.^{4,6}

14.4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Brecher ME. American Association of Blood Banks Technical Manual. 2005. 15th Ed. American Association of Blood Banks.
2. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; 126: 11–28.
3. MP. Wong, N Droubatchevskaia, KM. Chipperfield, L D. Wadsworth, MB, D J. Ferguson. Guidelines for frozen plasma transfusion. BC Medical Journal. 2007; 49:6, 311- 19.
4. B. Nascimento, L.T. Goodnough, J.H. Levy. Cryoprecipitate therapy. British Journal of Anesthesia 2014; 113: 922-34.
5. Yang L, Stanworth S, Baglin T. Cryoprecipitate: an outmoded treatment? Transfusion Medicine 2012; 22: 315–20.
6. Jornada del Uso Óptimo de la Sangre. Accesible en: http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/congresos/JornadaUsoOptimoComponentesSanguineos/docs/Manual_Uso_Optimos.pdf.

15.1 CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSFUSIÓN DE NEONATOS Y NIÑOS.

15.1.1. Introducción

La población pediátrica representa una pequeña proporción respecto a todos los pacientes transfundidos. En los últimos años aunque se han ido desarrollado nuevas guías de transfusión pediátrica la evidencia de las recomendaciones sigue siendo baja por la falta de estudios bien diseñados. Dentro de esta población los neonatos y los que padecen enfermedad de células falciformes o algún tipo de cáncer son los que más transfusiones reciben, motivo por el que han sido objeto de más estudios. Los programas de hemovigilancia ponen de manifiesto que el número de complicaciones relacionadas con la transfusión es mayor en la población pediátrica que entre los adultos. Los problemas derivados de errores de identificación, la sobrecarga circulatoria, la transmisión de infecciones, la hemosiderosis o las alteraciones inmunológicas son algunos de los riesgos derivados de la transfusión.¹

En el momento de indicar la transfusión de cualquier componente sanguíneo se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Los valores normales de referencia de hemoglobina (Hb) van cambiando desde el nacimiento hasta la edad adulta. La concentración de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes, durante los primeros seis meses de vida, son un 40-50% más bajos que en el adulto. Debido a estas diferencias se establecen criterios de transfusión diferentes para niños prematuros, a término menores de 4 meses y mayores de 4 meses^{2,3}. Las indicaciones transfusionales de un niño mayor de 4 meses son iguales a las de los adultos.
2. Los síntomas, signos, co-morbilidades y la edad del receptor se deben valorar junto con los niveles de referencia para considerar una transfusión, evaluando en todo momento el riesgo-beneficio y las recomendaciones sugeridas.

15.1.2. Pruebas pretransfusionales:

1. Se debe garantizar una identificación inequívoca y segura del niño, extremando todas las precauciones. Algunas fuentes de errores pueden ser la posible confusión de las muestras del niño con las de la madre, etiquetar previamente las muestras o la dificultad en la colocación de las pulseras de identificación, especialmente en prematuros.
2. En neonatos se realizará el grupo sanguíneo ABO globular, Rh (D), el test de antiglobulina directo (TAD) también llamado Coombs directo (CD) y en caso de no disponer de plasma de la madre se realizará además el escrutinio de anticuerpos irregulares eritrocitarios (AIE).
3. En la madre se determinará el grupo sanguíneo ABO, Rh (D) y el escrutinio de anticuerpos irregulares eritrocitarios.
4. Si no se detectan anticuerpos irregulares antieritrocitarios y el test de Coombs directo del neonato es negativo no es necesario realizar pruebas de compatibilidad pretransfusionales. Dada la inmadurez del sistema inmune neonatal, si las pruebas anteriores son negativas no es necesario repetirlas hasta después los 4 meses de vida.^{2,3,4}
5. En el caso de que los anticuerpos irregulares eritrocitarios sean positivos debe identificarse el anticuerpo, seleccionar unidades carentes del antígeno específico y realizar las pruebas de compatibilidad con la técnica de Coombs indirecto.
6. Los concentrados de hematíes seleccionados serán del grupo ABO compatible con el niño y el plasma de la madre, y Rh (D) negativo o idéntico al del niño.
7. Si el neonato es grupo ABO distinto de O y la madre es O, y va a recibir sangre ABO idéntica, se debe determinar en el plasma del niño la presencia de aglutininas anti-A y/o anti-B por la técnica de Coombs indirecto. La elección del componente sanguíneo dependerá del grupo ABO del neonato y los anticuerpos (aglutininas) presentes en el plasma del niño. La mayoría de los servicios de transfusión optan en esta situación por transfundir hematíes de grupo O debido a la dificultad que puede suponer elegir el grupo ABO compatible.

8. Los niños mayores de 4 meses seguirán los mismos criterios pretransfusionales que los adultos.
9. Las transfusiones de plaquetas y plasma deben ser siempre ABO y Rh D idénticas o compatibles con el receptor. Se recomienda administrar unidades de plaquetas o plasma obtenidas por aféresis para reducir la exposición a diferentes donantes.

15.1.3. Administración

1. Todos los componentes sanguíneos deben ser transfundidos mediante un equipo de infusión estéril provisto de cámara con un filtro de 170-200 μm . Existen equipos específicos pediátricos y neonatales que además del filtro incorporan una jeringa permitiendo una infusión constante con control del volumen a transfundir, especialmente cuando éste es bajo. El equipo de infusión se debe cambiar, si previamente se ha administrado otro tipo de componente sanguíneo.
2. El volumen a administrar se determinará siempre en mililitros (mL) y el ritmo de la transfusión dependerá de cada componente sanguíneo, del volumen total que se vaya a transfundir, de la tolerancia según la edad y clínica y del acceso venoso (Tabla I).^{5,6}
3. Transfusión de hematíes: los concentrados de hematíes (CH) en SAG-M tienen un hematocrito alrededor del 60%. La administración de 15 mL/Kg de peso incrementará la concentración de Hb del niño en 2 g/dL.³ El volumen de sangre en neonatos es aproximadamente 90 mL/kg de peso y en niños más mayores de unos 80 mL/Kg de peso. El volumen de hematíes a administrar se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\text{Vol (mL)} = \text{Incremento de Hb deseado (g/dL)} \times \text{peso (kg)} \times 3$$

Cuando se prevea una duración superior a 4 horas en una transfusión de concentrados de hematíes, se puede fraccionar un CH, procedente de un único donante, en unidades pediátricas (50 mL) para facilitar la dosificación en el tiempo necesario. Con el fraccionamiento de la unidad, además se

reduce el riesgo de aloinmunización al exponer al paciente a los antígenos de un menor número de donantes. En el caso de transfundir CH a neonatos prematuros o de una transfusión >20mL/kg se sugiere utilizar sangre extraída lo más reciente posible.² Así mismo en pacientes prematuros se debe procurar transfundirles con sangre procedente de donantes CMV negativos.

4. **Transfusión de plaquetas:** Las plaquetas procedentes de donaciones de aféresis deben ser usadas para transfundir a niños con el fin de disminuir el número de donantes a los que son expuestos. La administración de plaquetas a dosis de 10-20 mL/kg incrementa la cifra de plaquetas en 50.000-100.000 x10⁹ /L en un neonato a término.
5. **Transfusión de plasma:** la administración de plasma a dosis de 10-15 mL/kg en un niño en el que no exista una coagulopatía de consumo, aumenta la actividad de los factores de la coagulación en un 20-30%.

Tabla I. Volumen, ritmo y duración de la infusión de componentes sanguíneos en niños.

| Componente | Volumen | Ritmo | Infusión |
|------------------------|--|---------------|-------------------|
| Hematías | 10-20 mL/kg | 2-5 mL/kg/h | 2-4 horas |
| Plaquetas ⁵ | Niños < 15kg: 10-20mL/kg Niños > 15 kg: 1 unidad de aféresis (~300 mL) | 10-20 mL/kg/h | 30 minutos-1 hora |
| Plasma | 10-20 mL/kg | 10-20 mL/kg/h | 30 minutos-1 hora |
| Crioprecipitado | 5-10 mL/kg | 10-20 mL/kg/h | 30 minutos |

15.1.3 Calentamiento

Pequeños volúmenes de sangre no necesitan calentamiento, basta con que esté a temperatura ambiente, unos 30 minutos antes de la transfusión. No se debe utilizar nunca fuentes de calor externas. Se utilizarán calentadores validados en pacientes con enfermedad por anticuerpos fríos, exanguinotransfusión o transfusión de grandes volúmenes (> 15 mL/kg/hora).

15.1.4 Seguimiento transfusional y Hemovigilancia

Las unidades a transfundir deben ser correctamente etiquetadas con el nombre del receptor, lo cual permite su identificación posterior. Es aconsejable que la transfusión se inicie lentamente, además se debe monitorizar al paciente durante los primeros 15 minutos con el fin de detectar posibles reacciones adversas.

Cualquier reacción adversa que presente el paciente en el transcurso de la transfusión o inmediatamente después debe ser notificada al Servicio de Transfusión de manera que esa información pueda ser integrada en el Sistema de Hemovigilancia.

Así mismo es indispensable disponer de procedimientos operativos que especifiquen claramente cómo proceder en el caso de que el paciente presente una reacción transfusional (monitorización del paciente pediátrico durante la transfusión, signos y síntomas que alertan de una posible reacción transfusional, cuándo interrumpir la transfusión, procedimiento de notificación de efectos adversos, envío de la unidad con el sistema de infusión al Servicio de Transfusión, estudios de laboratorio, etc.)

15.2 INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE TOTAL

Las principales indicaciones son la exanguinotransfusión y el purgado de los circuitos de circulación extracorpórea.

- Se **recomienda** administrar unidades de sangre total leucorreducidas con CPD como anticoagulante, sin aditivos y con < 5 días desde la extracción.³
- Se **recomienda** que la sangre destinada a TIU (Transfusión Intraútero) sea irradiada (1B).²⁻⁵
- Se **recomienda** irradiar la sangre destinada a ET (Exanguinotransfusión) neonatal si ha habido una TIU anterior o si la donación proviene de un familiar de primer o segundo grado (1B).³⁻⁵
- **Se sugiere no** irradiar los hematíes para transfusiones rutinarias de recién nacidos prematuros o a término **excepto** si ha habido una TIU

anterior, en cuyo caso deben administrarse componentes irradiados hasta 6 meses después de la fecha probable de parto (40 semanas de gestación) o si la donación proviene de un familiar de primer o segundo grado (2C).³

Nota aclaratoria: Las recomendaciones sobre componentes irradiados corresponden a la Sección 16. Transfusión de Componentes Sanguíneos Irradiados, de esta guía. Si el lector desea más información al respecto puede consultar dicha sección.

15.3. INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES

La anemia en la infancia es más frecuente entre prematuros, y en ellos la evidencia de la transfusión de CH procede de guías basadas en opiniones de expertos. Por encima de los 4 meses las recomendaciones son similares a la de los adultos.

Todos los neonatos tienen una caída fisiológica de la Hb en los 2-3 primeros meses de vida. De modo que la cifra de Hb puede variar entre 9,5 y 11,5 g/dL. Ello es debido a la sustitución progresiva de la Hb fetal por la Hb adulta y a los bajos niveles de eritropoyetina. A los 2 años de edad la Hb oscila entre 11,5 y 12,5 g/dL.^{2,3,7}

En los neonatos prematuros los niveles de Hb dependen de la edad gestacional. En ellos, la eritropoyesis además está disminuida por los bajos depósitos de hierro y las pérdidas sanguíneas frecuentes por extracciones sanguíneas para realizar análisis de laboratorio. Estudios recientes sugieren la asociación de la transfusión de CH con el aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante, transmisión de agentes infecciosos y alteraciones en el desarrollo neurológico.^{1,8}

En niños, la respuesta fisiológica a la anemia es diferente a la de los adultos, así la disnea o las alteraciones del nivel de conciencia pueden no aparecer hasta cifras de Hb alcancen niveles inferiores a 6-7g/dL, si la anemia es crónica.⁹

Una política restrictiva de transfusión ($Hb \leq 7g/dL$) en neonatos en situación crítica estables clínicamente no ha demostrado diferencias en la morbi-mortalidad frente a políticas más liberales ($Hb \leq 9,5g/dL$).^{1,9-13} Esto no es

aplicable a niños con hipoxia, inestabilidad hemodinámica, hemorragia aguada o cardiopatía cianótica.

El principal objetivo para la indicación de la transfusión de concentrados de hematíes (CH) es mejorar la hipoxia tisular.

15.3.1. Indicaciones para la transfusión de CH en niños menores de 4 meses

Se recomienda:^{1,2,7,9,13,20}

1. Hb <7 g/dL con reticulocitos bajos y síntomas de anemia.
2. 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).
3. Hb <12 g/dL con requerimientos de O₂ a una concentración ≥ 35%, necesidad de ventilación con presión de aire superior a 6 cm H₂O.
4. Hb <15 g/dL con: cardiopatía cianótica congénita u oxigenación con membrana extracorpórea.
5. Umbral sugerido de Hb (g/dL) para la transfusión de neonatos de muy bajo peso (<1.500 g) (Tabla II).

Tabla II. Umbrales de Hb para la transfusión de neonatos de bajo peso (<1.500 g).

| Edad posnatal | Ventilación mecánica | Oxigenoterapia/CPAP | Estable. Sin oxigenoterapia |
|-------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|
| Primeras 24 horas | < 12 | <12 | <10 |
| Primera semana | <12 | <10 | <10 |
| Segunda semana | <10 | <9.5 | <8.5 |
| Tercera semana | <10 | <8.5 | <7.5 |

15.3.2. Indicaciones para la transfusión de CH en niños mayores de 4 meses.

Se recomienda transfundir si:^{2,3,4,5,7,8,9}

1. Hb <7 g/dL, con anemia crónica y/o que no responde a tratamiento específico y sintomático.
2. Hb 7-10 g/dL según la situación clínica:
 - a) Pérdida aguda de $\geq 25\%$ 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.
 - d) Hb <13 g/dL y enfermedad pulmonar severa, enfermedad cardíaca cianótica u oxigenación con membrana extracorpórea con descenso de la saturación de O₂.

15.3.3. Indicaciones para la transfusión de CH en niños con anemia de células falciformes u otra anemia hereditaria sintomática.

Los pacientes que reciben transfusiones de forma crónica tienen más posibilidades de desarrollar aloanticuerpos, por ello se sugiere realizar el fenotipo eritrocitario antes de iniciar la primera transfusión, si es posible. El fenotipo incluiría los antígenos CcEe, Kell, Jk^a, Fy^a, S. Siempre que sea posible se seleccionaran hematíes similares a los del paciente, o al menos los de los grupos Rh (CcEe) y Kell.

En general, en pacientes con anemias hereditarias que reciben transfusiones de forma crónica se recomienda seleccionar hematíes de menos de 7 días desde la donación.⁶

15.3.4. Alternativas a la transfusión de concentrados de hematíes

La eritropoyetina puede reducir el número de transfusiones de hematíes en niños. Sin embargo, en estos momentos, la evidencia científica no recomienda el uso sistemático en neonatos prematuros o de bajo peso ya que ni la reducción en el número de transfusiones es significativa ni produce

beneficio clínico alguno, pudiendo además aumentar el riesgo de retinopatía del prematuro. No obstante, esta recomendación podría modificarse en el futuro si los estudios recientes demuestran un posible efecto neuroprotector a largo plazo.¹⁴⁻¹⁶

Para prevenir la anemia neonatal en partos prematuros y las necesidades transfusionales hay un grado alto de recomendación que aconseja el retraso del corte del cordón umbilical así como su drenaje hacia el neonato.^{8,14,17}

Aunque existen controversias entre los beneficios y la dosis óptima de suplementos de hierro, numerosas guías aconsejan 2-3 mg/kg en neonatos pre-término.⁸

Se debe adecuar el número y volumen de las extracciones de sangre con fines diagnósticos para minimizar las pérdidas sanguíneas, ya que esta es una de las causas más frecuentes de anemia en la edad pediátrica.

15.4. INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

La indicación, al igual que en el adulto es la prevención o disminución del sangrado asociado a alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas.

Los prematuros y otros niños con co-morbilidades pueden tener mayor riesgo de sangrado, por ello numerosas guías basadas en la opinión de expertos siguen unos criterios específicos para este tipo de pacientes.^{1-3,14}

15.4.1. Transfusión profiláctica de plaquetas en neonatos y niños (excluida la trombopenia inmune)

Se debe transfundir por debajo de las siguientes cifras:^{1,7,9}

1. Plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y asintomáticos.
2. Plaquetas entre $30 \times 10^9/L$ y $50 \times 10^9/L$ en paciente inestable, entre los que se incluyen prematuros en su primera semana de vida y/o menores de 1.000g, prematuros con hemorragia intraventricular grado III ó IV, neonatos con signos de sangrado, necesidad de procedimientos invasivos o administración de fármacos que alteran el funcionamiento de las plaquetas.

3. Plaquetas $<50 \times 10^9/L$ y necesidad de realizar un procedimiento invasivo o exanguinotransfusión.
4. Plaquetas $<100 \times 10^9/L$ antes de una cirugía mayor (ej. neurocirugía, cirugía oftalmológica, etc.) o con membrana de oxigenación extracorpórea.
5. El concepto de "masa plaquetar", que resulta del recuento de plaquetas por mL y el volumen plaquetar medio, se ha introducido recientemente como un nuevo indicador para considerar la transfusión en neonatos (recomendación moderada-baja).¹⁴ Aplicando el criterio de masa plaquetar disminuiría el número de transfusiones sin aumentar el riesgo hemorrágico, aunque son necesarios estudios de mayor calidad que permitan concluir estas observaciones.
6. Niños con trombocitopenia secundaria a quimio-radioterapia:
 - a) Plaquetas $<10 \times 10^9/L$ sin factores de riesgo hemorrágico.
 - b) Plaquetas $<20 \times 10^9/L$ si fiebre, mucositis severa, administración de antibióticos, riesgo de hemorragia intracraneal u otro riesgo de sangrado por infiltración tumoral en órgano vital u otras alteraciones de la hemostasia.
 - c) Plaquetas entre $20-40 \times 10^9/L$ en el caso de CID durante el tratamiento de inducción de la leucemia- principalmente LMA M_3^- , hiperleucocitosis o previamente a la realización de procedimiento invasivo (punción lumbar, colocación de vía central, etc.).

15.4.2. Transfusión terapéutica

1. Sangrado activo en relación con alteraciones funcionales de las plaquetas.
2. Hemorragia activa y recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ en prematuros o neonatos a término con clínica inestable o plaquetas $<100 \times 10^9/L$ en cualquier neonato con sangrado activo.
3. *Bypass* cardiopulmonar, oxigenación con membrana extracorpórea, neurocirugía o cirugía mayor con recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ y hemorragia microvascular.

15.4.3 Trombopenia Autoinmune:

El tratamiento se basa en la administración de gammaglobulina endovenosa y/o corticoides según las recomendaciones vigentes y solo se debe transfundir plaquetas si existe sangrado activo.

15.4.4. Trombopenia aloinmune fetal y neonatal:

1. Se **recomienda** como tratamiento de elección la administración de gammaglobulina endovenosa (1g/kg/día, 2 días). La transfusión de plaquetas HPA-1a negativo o HPA-5b negativo son efectivas en el 95% de los casos de trombopenia aloinmune.^{4,9}
2. Se **sugiere** administrar plaquetas con fenotipo HPA compatible con la madre o si se desconoce, plaquetas HPA-1a/5b negativo como profilaxis ante la sospecha de trombopenia fetal y neonatal aloinmune, si están disponibles:
 - a) Si riesgo hemorrágico y menos de $30 \times 10^9/L$ plaquetas.
 - b) Niños prematuros y neonatos con menos de $50 \times 10^9/L$ plaquetas.
3. Se recomienda una transfusión de plaquetas no seleccionadas en caso de recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ o riesgo de sangrado y no disponibilidad de plaquetas HPA-1a/ 5b negativo.

15.5. INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

Se **recomienda**:^{1,2,9}

1. Cuando el ratio del tiempo de protrombina/INR o ratio de cefalina es 1,5 veces superior al rango de referencia en pacientes con sangrado activo o que precisan un procedimiento invasivo.
2. Tratamiento sustitutivo ante una coagulación intravascular diseminada (CID) o transfusión masiva.
3. Cuando existe un déficit de algún factor de la coagulación con hemorragia activa o previo a un procedimiento invasivo sin que exista concentrado de factor recombinante específico para su administración.

4. En la púrpura trombótica trombopénica.
5. En la púrpura fulminante del recién nacido por déficit de proteína C o S.
6. En la reconstitución de CH cuando no se dispone de sangre total para realizar una exanguinotransfusión.

Se sugiere:⁹

- Utilizar vitamina K en primer lugar cuando sea necesario revertir el efecto de los anticoagulantes vitamina K dependientes. En caso de riesgo vital por sangrado activo u procedimiento invasivo urgente se administrará, además concentrado de complejo protrombínico, y si éste no está disponible se utilizará PFC.

No se recomienda en las siguientes situaciones:⁹

1. En niños pre-término con el único objetivo de prevenir la hemorragia periventricular.
2. Como expansor de volumen sanguíneo.
3. Como aporte de inmunoglobulinas.

15.6 INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE CRIOPRECIPITADOS

Las indicaciones son:

1. Hipofibrinogenemia (fibrinógeno inferior a 100 mg/dL) o disfibrinogenemia con sangrado activo o ante un procedimiento invasivo, si no se dispone de concentrado de fibrinógeno comercial.

*No obstante, A pesar del uso extensivo del crioprecipitado para el tratamiento de la hipofibrinogenemia, actualmente **no se dispone de ensayos clínicos** aleatorizados, prospectivos y controlados **que permitan recomendar o desaconsejar su uso**. Es necesaria la realización de estudios clínicos bien diseñados que proporcionen información sobre la eficacia y la seguridad del crioprecipitado en comparación con otros tratamientos alternativos (ver sección 14: Crioprecipitado de esta Guía).*

2. En el déficit de factor XIII ante un sangrado activo o procedimiento invasivo cuando no se dispone de factor XIII plasmático o recombinante.¹

15.7. TRANSFUSIÓN INTRAUTERINA (TIU) Y EXANGUINOTRANSFUSIÓN (ET)

15.7.1. Transfusión intraútero (TIU)

Para la transfusión fetal se seleccionaran CH con un hematocrito ajustado al efecto terapéutico que se quiere conseguir, de menos de 5 días desde la donación, leuco-reducida o de un donante con anticuerpos anti-CMV negativos, e irradiados 24 horas antes.¹⁸

El grupo ABO será O, Rh (D) negativo, antígeno Kell negativo, y en caso de detectarse otros anticuerpos irregulares se transfundirán hematíes carentes de dichos antígenos. Se cruzaran con el plasma materno si éste contiene anticuerpos clínicamente significativos.^{4,6}

El objetivo será obtener un hematocrito alrededor del 45% después de la transfusión intraútero. Si estos niños necesitan sangre posteriormente, ésta deberá ser irradiada hasta los 6 meses de edad post-gestacional.

La transfusión de plaquetas intraútero tiene alto riesgo y debe evitarse, si es posible. En caso de sospecha de trombocitopenia neonatal aloimmune, y ser necesario, se utilizarán igualmente unidades leucorreducidas o de un donante con anticuerpos anti-CMV negativos, irradiadas, hiperconcentradas y HPA-compatibles con la madre.

15.7.2. Exanguinotransfusión (ET)

La exanguinotransfusión se utiliza en el tratamiento de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) que cursa con hiperbilirrubinemia o anemia grave. Los hematíes deben ser ABO compatible con la madre y el niño, el Rh negativo o idéntico al del niño, carente del antígeno correspondiente al anticuerpo detectado en la madre. Así mismo se recomienda emplear sangre antígeno-Kell negativo.

Se puede utilizar sangre total en CPD sin aditivos o concentrados de hematíes reconstituidos con plasma fresco. El hematocrito final de la unidad debe ser de 45-55 % para reducir el riesgo de policitemia tras el intercambio. El componente debe tener menos de 5 días, estar leucorreducidas e irradiado menos de 24 horas antes de su administración.

Si ya recibió transfusión intraútero se recomienda especialmente la irradiación. Se administra a 37°C con un calentador mecánico y temperatura controlada.

El volumen será de unos 80-100 mL/kg- una vez la volemia- (en caso de anemia) y 160 y 200 mL/kg- dos veces la volemia- para la hiperbilirrubinemia.⁵ Un intercambio del doble de volumen elimina alrededor del 90% de los hematíes neonatales y el 50% de la bilirrubina.^{18,19}

15.8. AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a los doctores D. Félix Omeñaca Teres, responsable de la Unidad de Neonatología del Hospital La Paz; D. José A. Salinas Sanz, oncólogo pediatra del Hospital Universitario *Son Espases*; y a la Dra. Elvira Oliva Berini, médico hematólogo del Hospital Mateu Orfila su colaboración en la revisión de este capítulo sobre Transfusión Pediátrica.

15.9. BIBLIOGRAFÍA

1. R Parker. Transfusion in critically ill children: indications, risks and challenges. *Critical Care medicine* 2014; 42 (3): 675-689.
2. Clinical Guide to transfusion medicine. Canadian Blood Services 2014. Chapter 13. Neonatal and Pediatric transfusion. K.E. Webert, HA Hume.
3. Joint United Kingdom Blood Transfusion 2013. Transfusional HandBook: Neonatal Transfusion. Accesible en: <http://transfusionsguidelines.org.uk/transfusionsguidelines.org.uk/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice/10-2-neonatal-transfusion>
4. Transfusion policy for neonates and children. NHS.QE GATES HEAD 2014 Accesible en: <http://www.qegateshead.nhs.uk/sites>.
5. Harris AM, Atterbury CLJ, Chaffe B, et al Guideline on the administration of Blood Components. BCSH. 2012: 1-56. Accesible en: http://www.bcshguidelines.com/documents/Admin_blood_components_bcsh_05012010.pdf
6. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. BSCH Jul 2014:1-60. Accesible en: <http://www.bcshguidelines.com>
7. Venkatesh V, Khan R, Curley A. How we decide when a neonate needs a transfusion.. *British Journal Haematology* 2013; 160:421-433.

8. Von Lindern J, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current of neonatal anemia: current evidence and guidelines. Expert Review of Hematology 2014;195-202.
9. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition. Accesible en: "http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf"
10. 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.
11. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogenic red blood cell transfusion (Review). Cochrane Neonatal Review Group 2012
12. Carson J, Grossman B, Kleinman S. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from de AABB. Ann Intern Med 2012; 157:49-58.
13. R Whyte, A Jefferies. Red blood cell transfusion in newborn infants. J Pediatr Child Health 2014; 19 (4):213-17.
14. Christensen R. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. Review . Neonatology 2014; 106:245-253.
15. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Review.2014 Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
16. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and /or low birth weight infants. Review 2014. Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
17. Christensen R. Recent advances toward defining the benefits and risks of erythrocyte transfusions in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2013; 98:365-372.
18. Joint united Kingdom Blood Transfusion 2013. Joint United Kingdom Blood Transfusion 2013. Transfusional HandBook: Fetal Transfusion. Accesible en : <http://transfusionguidelines.org.uk/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice/10-1-fetal-transfusion>
19. JA Diab, E Wong, N Luban. Massive transfusion in children and neonates. Br J of Haematology 2013; 161:15-26.

SECCIÓN 16. TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS

16.1. COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS (OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD, SELECCIÓN Y DOSIS DE ADMINISTRACIÓN).

16.1.1. Obtención.

La enfermedad injerto contra el huésped asociada a transfusión (EICH-T) es una complicación potencial de la transfusión de componentes sanguíneos que contienen linfocitos T viables tanto en pacientes inmunodeprimidos¹ como inmunocompetentes.² Su aparición es rara pero generalmente fatal y se caracteriza por hipoplasia intensa de la médula ósea y una mortalidad superior al 90%.^{3,4}

Existe un riesgo específico de EICH-T cuando el donante y el paciente comparten un mismo haplotipo HLA, como ocurre entre familiares.²⁻⁵

La implantación de la leucodepleción pre-almacenamiento ha disminuido pero no eliminado el riesgo de EICH-T.⁴

La irradiación de componentes sanguíneos es el procedimiento de elección para la prevención de esta complicación.

Recomendaciones

- Se **recomienda** como medida de prevención de la EICH-T, la irradiación gamma o X de componentes sanguíneos mediante sistemas validados (1B).^{6,7}
- Se **recomienda** que la dosis mínima alcanzada en el componente irradiado sea de 25 Gy, sin que ninguna parte reciba más de 50 Gy (1B).⁷
- Se **recomienda** que la irradiación sea controlada mediante un dispositivo sensible a la radiación y que el proceso sea documentado con un registro manual o electrónico (1C).
- Se **recomienda** que todos los componentes sanguíneos irradiados sean etiquetados como tales, identificándose con una etiqueta de código de barras (1C).

- Se **recomienda** la irradiación de hematíes en cualquier momento hasta 14 días después de la extracción (1A).⁸
- Se **recomienda** transfundir los hematíes irradiados dentro de las primeras 24 h post- irradiación o lavados, si existe riesgo de hiperpotasemia como puede ser en el caso de la transfusión intrauterina (TIU) o la exanguinotransfusión neonatal (ET) (1A).
- Se **recomienda** irradiar las plaquetas en cualquier momento de su almacenamiento (1A).⁹
- *Es importante destacar que el tratamiento de los componentes sanguíneos con las tecnologías de inactivación de patógenos (riboflavina o amotosalen e iluminación con luz ultravioleta) elimina el riesgo de la EICH-T porque inactivan los leucocitos, incluyendo los linfocitos T causantes de esta complicación. Diversas publicaciones han incidido en el hecho de que los componentes sanguíneos (fundamentalmente plaquetas) sometidos a las tecnologías de inactivación de patógenos no necesitan ser irradiados posteriormente con radiación gamma o X para prevenir la EICH-T.*^{11,12}
- Se **recomienda** irradiar los concentrados de granulocitos previo a su administración (1C).¹⁰

16.1.2. Almacenamiento.

Recomendaciones

- Se **recomienda** que los componentes sanguíneos irradiados sean almacenados en las mismas condiciones que los componentes no irradiados, pero ubicados en una zona diferenciada en el lugar de almacenamiento (1B).
- Se **recomienda** respetar la reducción de la caducidad de los componentes irradiados no utilizados para el destinatario original, que se transfunden a pacientes que no requieran componentes irradiados (1B).

16.1.3. Caducidad.

Recomendaciones

- Se **recomienda** modificar la fecha de caducidad de los hematíes irradiados a 28 días, a contar a partir de la fecha de extracción (1A).⁸

- Se **recomienda** no modificar la fecha de caducidad de las plaquetas irradiadas (1A).⁹
- Se **recomienda** transfundir los concentrados de granulocitos inmediatamente después de su irradiación (1C).¹⁰
- Se **recomienda** transfundir la sangre para TIU y ET dentro de las 24 h de su irradiación y siempre dentro de los primeros 5 días de su extracción (1A).

16.1.4. Selección y dosis de administración.

Recomendaciones

- Se **recomienda** irradiar todos los concentrados de hematíes, plaquetas y granulocitos destinados a transfusión de pacientes de riesgo, excepto los glóbulos rojos criopreservados tras desglícerolización. No es necesario irradiar el plasma fresco congelado, el crioprecipitado o los productos derivados del fraccionamiento plasmático (1B).
- Se **sugiere** irradiar todos los componentes sanguíneos HLA seleccionados, cuando el donante y el paciente comparten un mismo haplotipo HLA, incluso si el paciente es inmunocompetente (2C).⁵

La dosis de administración de los componentes sanguíneos no varía tras la irradiación.

16.2. INDICACIONES Y RECOMENDACIONES.⁷

- Se **recomienda** irradiar todos los componentes sanguíneos procedentes de donaciones de familiares de primer o segundo grado, incluso si el paciente es inmunocompetente (1B).²
- Se **recomienda** transfundir con componentes sanguíneos celulares irradiados a los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia severa de linfocitos T (1A).
- Se **recomienda** transfundir con componentes sanguíneos irradiados a todos los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénicos desde el inicio del acondicionamiento con quimiorradioterapia y mientras el paciente esté recibiendo profilaxis

para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) (6 meses post-trasplante o hasta alcanzar un recuento de linfocitos $> 1 \times 10^9/L$) (1B).

- Se **recomienda** que todos los adultos y los niños con linfoma de Hodgkin, que precisen ser transfundidos reciban hematíes y plaquetas irradiados, indefinidamente (1B).
- Se **recomienda** que los pacientes tratados con fármacos análogos de purinas (fludarabina, cladribina y deoxicofurcina) reciban componentes sanguíneos irradiados indefinidamente (1B).¹³
- Se **recomienda** que la sangre destinada a TIU sea irradiada (1B).
- Se **recomienda** irradiar la sangre destinada a ET neonatal si ha habido una TIU anterior o si la donación proviene de un familiar de primer o segundo grado (1B).
- Se **recomienda** irradiar la sangre destinada a ET neonatal si ello no supone un retraso de la transfusión (1C).
- Se **recomienda** irradiar las plaquetas transfundidas intraútero para el tratamiento de la trombopenia fetal aloinmune. Asimismo las transfusiones posteriores de plaquetas y hematíes deben ser realizadas con componentes irradiados hasta 6 meses después de la fecha prevista de parto (40 semanas de gestación). No es necesario irradiar otras transfusiones de plaquetas para recién nacidos prematuros o a término, excepto si el donante es un familiar de primer o segundo grado (1C).
- **Se recomienda no** irradiar componentes sanguíneos para transfusión de pacientes con leucemia aguda, **excepto** las plaquetas HLA-seleccionadas o los componentes procedentes de donaciones de familiares de primer o segundo grado (1B).
- Se **sugiere** que los pacientes sometidos a extracción de progenitores de médula ósea o de sangre periférica para re-infusión autóloga sean transfundidos con componentes sanguíneos celulares irradiados desde 7 días antes y durante la recolección (2C).
- Se **sugiere** que todos los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo sean transfundidos

con componentes sanguíneos celulares irradiados desde el inicio del acondicionamiento hasta 3 meses después del trasplante (6 meses si se utilizó irradiación corporal total en el acondicionamiento) (2C).

- Se **sugiere** irradiar los componentes sanguíneos alogénicos para transfusión de los donantes de progenitores de médula ósea o de sangre periférica en los 7 días previos y durante la extracción de progenitores (2C).
- Se **sugiere** que los pacientes con EICH crónica o que requieran tratamiento inmunosupresor continuado, sean transfundidos con componentes sanguíneos irradiados indefinidamente (2C).
- Se **sugiere** que los pacientes tratados con los antagonistas de las purinas bendamustina y clofarabina, reciban componentes sanguíneos irradiados (2C).
- Se **sugiere** que los pacientes tratados con alemtuzumab (anti-CD52) reciban componentes sanguíneos irradiados. No es necesario el uso de componentes irradiados después de rituximab (anti-CD20) (2C).
- Se **sugiere** que los pacientes con anemia aplásica tratados con gammaglobulina anti-timocítica (GAT) y/o alemtuzumab reciban componentes sanguíneos irradiados (2C).^{14,15}
- Se **sugiere** no irradiar los componentes sanguíneos celulares destinados a recién nacidos o niños sometidos a cirugía cardíaca, afectados por una infección viral, o para niños o adultos con anticuerpos frente a VIH o SIDA (2B).
- **Se sugiere no** irradiar los hematíes para transfusiones rutinarias de recién nacidos prematuros o a término excepto si ha habido una TIU anterior, en cuyo caso deben administrarse componentes irradiados hasta 6 meses después de la fecha probable de parto (40 semanas de gestación) o si la donación proviene de un familiar de primer o segundo grado (2C).
- **Se sugiere no** irradiar componentes sanguíneos destinados a pacientes sometidos a cirugía, con tumores sólidos, enfermedades autoinmunes o después de trasplante de órgano sólido, **excepto** si han recibido alemtuzumab (anti-CD52) en el tratamiento de acondicionamiento (2C).

16.3. HEMOVIGILANCIA

- Se **recomienda** notificar todos los casos de EICH-T al sistema de Hemovigilancia. También han de notificarse todos los casos de errores en la administración de componentes que hayan implicado la transfusión de componentes no irradiados a pacientes de alto riesgo, aunque no haya habido complicaciones (1B).

16.4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *American Journal of Medicine* 1982; 72, 951-961.
2. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, et al. Transfusion- associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion* 2007; 47: 1405-1411.
3. Aoun, E, Shamseddine A, Chehal A, et al. Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003; 43: 1672-1676.
4. Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007; 47: 1455-1467.
5. Triulzi D, Duquesnoy R, Nichols L, et al. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion* 2006; 46: 885-888.
6. Janatpour K, Denning L, Nelson K. et al. Comparison of X-ray vs. gamma irradiation of CPDA-1 red cells. *Vox Sang* 2005; 89: 215-219.
7. Treleaven J, Gennery A., Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology* 2011. Accesible en: http://www.bcshguidelines.com/documents/irrad_bcsh_072010.pdf,
8. Mintz PD, Anderson G. Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored red blood cells. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1993; 23: 216-220.
9. Sweeney, J.D., Holme, S., Moroff, G. Storage of apheresis platelets after gamma radiation. *Transfusion* 1994; 34: 779-783.
10. Haidenberger A, Hengster, P, Kunc, M. et al. Influence of fractionated irradiation on neutrophilic granulocyte function. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2003; 179: 45-49.
11. Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1-7.

12. Grass JA, Wafa T, Reames A, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 1999; 93: 3140-7.
13. Leitman, S.F., Tisdale, J.F., Bolan, C.D. et al. Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transfusion* 2003; 43: 1667- 1671.
14. Marsh, J., Socie, G., Tichelli, A. et al. Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43 (suppl 1s), 315a.
15. Risitano, A.M., Seneca, E., Marando, L. et al. (2008) Subcutaneous Alemtuzumab Is a Safe and Effective Treatment for Global or Single-Lineage Immune-Mediated Marrow Failures: a Survey from the EBMT-WPSAA. *Blood* 2008; 112: 1042.



SECCIÓN 17: ALBÚMINA

17.1 ALBÚMINA (OBTENCIÓN, TIPOS, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD).

17.1.1. Introducción.

La albúmina humana (AH) es la proteína circulante más abundante en el plasma de los individuos sanos, representando aproximadamente el 50%. Su distribución fisiológica se reparte entre el compartimento intravascular (60%) y el espacio extravascular (40%). Esta proteína se sintetiza en el hígado, tiene una vida media de 3 semanas, es el principal modulador de la distribución de fluidos entre los diversos compartimentos corporales y es responsable del 70-80% de la presión oncótica del plasma.

La albúmina es un transportador de una gran variedad de moléculas endógenas (colesterol, ácidos grasos, etc.) y exógenas (toxinas, medicamentos, etc.), así como el principal sistema antioxidante circulante del organismo. Otras características destacables son sus efectos antitrombóticos, anti-inflamatorios así como de mantenimiento de la integridad vascular y de la permeabilidad capilar. La albúmina sérica es un importante factor predictivo de morbi-mortalidad en un amplio grupo de patologías.^{1,2}

La limitada disponibilidad así como el elevado coste de la AH obligan a definir recomendaciones y guías basadas en la evidencia científica sobre su uso terapéutico apropiado.

17.1.2. OBTENCIÓN, TIPOS, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD.

La albúmina humana (AH) se prepara a partir del plasma humano procedente de donantes sanos, por precipitación alcohólica. Posteriormente se somete a un proceso de inactivación de patógenos mediante pasteurización a 60°C durante al menos 10 horas. Las soluciones de albúmina no contienen isoaglutininas ni antígenos de grupo sanguíneo, por lo que se administran sin respetar la compatibilidad ABO.

Las preparaciones disponibles contienen el 5% (iso-oncóticas), 20% y 25% (hiperosmóticas) de albúmina en diferentes volúmenes, según el fabricante.

La albúmina está suspendida en solución salina que contiene entre 130 mEq y 160 mEq de sodio por litro y su vida media es de 12-16 horas.

El almacenamiento se realiza a temperatura ambiente. La caducidad depende del fabricante y suele ser de varios años.^{3,4}

17.2 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES

Por su efecto osmótico, la albúmina se ha utilizado como expansor plasmático en una gran variedad de situaciones. Sin embargo, un meta-análisis realizado en 1998 asoció el uso de albúmina a un aumento de la mortalidad en pacientes críticos. Esta conclusión no se ha confirmado en estudios posteriores.

Las principales indicaciones de la infusión de albúmina se engloban dentro de dos entidades: la hipovolemia y la hipoalbuminemia.^{3,4}

17.2.1 Recomendaciones del uso de albúmina en la hipovolemia.

- Se **recomienda** la administración de albúmina en pacientes con shock hemorrágico que no responden a la administración intensiva de cristaloides y coloides (1A).
- Se **recomienda** la administración de albúmina en pacientes sometidos a trasplante hepático, para controlar la ascitis y el edema periférico (1C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes sometidos a cirugía mayor (resección hepática >40% o resección intestinal extensa) cuando tras la normalización del volumen sanguíneo, la albúmina sérica es menor de 2 g/dL (2C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes con quemaduras en más del 30% de la superficie corporal, después de 24 horas (2C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, como última opción después de los cristaloides y coloides (2C).

- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes sometidos a plasmaféresis terapéutica, como solución de reposición (2C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes en los que esté contraindicado el uso de coloides (embarazo y lactancia, fallo hepático agudo, hipersensibilidad, etc.) (2C).

17.2.2 Recomendaciones del uso de albúmina en la hipoalbuminemia.

- Se **recomienda** la administración de albúmina en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (1C).
- Se **recomienda** la administración de albúmina en pacientes sometidos a paracentesis de más de 5 litros de volumen (1C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes con cirrosis hepática y ascitis refractaria a diuréticos (2C).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes con síndrome hepato-renal tipo 1 y 2 (2B).
- Se **sugiere** la administración de albúmina en pacientes con síndrome nefrótico, albúmina menor de 2g/dl e hipovolemia y/o edema pulmonar (2C).

17.3 SELECCIÓN Y DOSIS DE ADMINISTRACIÓN.

La AH se administra por vía endovenosa. La velocidad de infusión debe ajustarse a las características del paciente (1-5mL/minuto). La dosis necesaria para obtener una albúmina sérica mayor o igual de 2,5 g/dL se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (g)} = [2,5 \text{ g/dL} - \text{albúmina actual (g/dL)}] \times \text{volumen plasmático (0,8} \times \text{kg)}$$

17.4 CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS.

La infusión de albúmina no está indicada en las siguientes situaciones:^{4,5}

1. Albúmina mayor de 2,5 g/dL.
2. Hipoalbuminemia en ausencia de edema e hipotensión aguda.
3. Malnutrición.
4. Shock no hemorrágico.
5. Quemados, en las primeras 24 horas.
6. Enteropatías pierde-proteínas y malabsorción.
7. Pancreatitis aguda o crónica.
8. Hemodiálisis.
9. Isquemia cerebral.
10. Hemodilución aguda normovolémica en cirugía.
11. Síndrome de hiperestimulación ovárica.

La infusión de albúmina es bien tolerada en general. Se considera un hemoderivado seguro desde el punto de vista de la transmisión de infecciones, puesto que se ha sometido a un proceso de inactivación de patógenos. No obstante, puede producir reacciones alérgicas que se manifiestan con náuseas, vómitos, urticaria, hipotensión, etc. Las infusiones muy rápidas (20-50 mL/minuto) pueden producir una caída brusca de la presión arterial, y llegar a producir un fallo cardíaco congestivo en pacientes vulnerables.³

17.5. BIBLIOGRAFÍA.

1. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013; 24:721-728.
2. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth* 2010; 104:276-284.
3. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transf* 2009; 7:216-234.
4. Rozga J, Piatek T, Malkowski P. Human albumin: old, new and emerging applications. *Ann Transplant* 2013; 18:205-217.
5. Latour-Pérez J. Nuevas recomendaciones sobre la utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Una evaluación crítica de la literatura. *Med Intensiva* 2013; 37:409-415.

SECCIÓN 18: INMUNOGLOBULINAS

18.1. INMUNOGLOBULINAS (OBTENCIÓN, TIPOS, ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD).

18.1.1. En las inmunoglobulinas inespecíficas.

Las inmunoglobulinas humanas (Igs) para uso clínico se obtienen a partir de mezclas de plasma de varios miles de donantes, lo cual asegura un amplio espectro de anticuerpos responsables de los múltiples efectos terapéuticos. La seguridad de estos hemoderivados comienza con la correcta selección de los donantes y con las técnicas serológicas y de ácidos nucleicos aplicadas para la detección de patógenos realizadas en los Centros de Transfusión. Posteriormente, la industria responsable del procesamiento del plasma realiza un segundo cribado, continuado por un periodo de cuarentena, antes de incluir las unidades individuales de plasma dentro de la mezcla en el que serán fraccionadas para obtener entre otros hemoderivados las Igs.

Una vez creado la mezcla de plasma, se aísla la fracción proteica que contiene las Igs mediante la técnica de alcohol frío siguiendo el procedimiento de *Cohn-Onclley* o *Kistler-Nitschmann*. Posteriormente puede someterse a sucesivos métodos de purificación para retirar las proteínas no IgG como por ejemplo la precipitación, precipitación en polietilenglicol o el intercambio iónico cromatográfico. De esta forma, se consiguen unas purezas de IgG superiores a 90-99% en función de la combinación de técnicas aplicadas. Adicionalmente las Igs suelen someterse a tratamientos para inactivación o retirada de potenciales patógenos residuales: pH ácido, solvente-detergente, pasteurización y/o nanofiltración. También hay diferencias en el procesamiento de las Igs en función de cual vaya a ser la vía de administración, de esta manera los productos para uso intramuscular o subcutáneo son más concentrados (entre 15 y 20% de concentración frente al 10% de los intravenosos), mientras que los intravenosos son tratados para retirar los agregados de Igs de alto peso molecular.

En función de las técnicas aplicadas podremos disponer de las diferentes presentaciones comerciales de Igs con sus respectivas especificaciones de

pureza, concentración y excipientes (sacarosa, maltosa, glucosa, sorbitol, glicina, prolina, isoleucina, albúmina, nicotinamida y concentración de sodio). Esas características diferenciales dan lugar a la variabilidad en la seguridad y eficacia clínica de los diferentes productos. Aunque la mayoría de los pacientes tolerará igual de bien cualquiera de los preparados, en determinadas situaciones será importante seleccionar la formulación más adecuada (deficiencia severa de IgA, diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, síndrome de hiperviscosidad).

Es importante distinguir también los preparados líquidos de los liofilizados pues mientras que los primeros están listos para uso inmediato, los segundos precisan ser diluidos, necesitando hasta 20 minutos para su reconstitución.

Las características de caducidad y forma de almacenamiento varían entre las diferentes preparaciones, siendo preciso aplicar las especificaciones del fabricante. De forma general los preparados liofilizados pueden mantenerse entre 24 y 36 meses a temperatura ambiente si no se exceden los 25-30 °C. Para los líquidos, los márgenes validados por los fabricantes son más variables, con una franja térmica más estrecha (2-8 °C) para los que tienen una vida hábil más larga (36 meses) y una caducidad más corta (6-12 meses) cuando se es más laxo con la temperatura de almacenamiento (<25 °C siempre).¹

18.1.2. En las inmunoglobulinas específicas.

También denominadas inmunoglobulinas hiperinmunes, tienen concentraciones del anticuerpo específico frente al antígeno para el que se indican (RhD, VHB, Rabia, Tétanos, CMV). En esta ocasión se obtienen de plasma de donantes hiperinmunizados sensibilizados o bien de donantes inmunizados de manera natural. En teoría es posible producir una inmunoglobulina específica frente a cualquier organismo que pueda inmunizar a humanos. Esta estrategia puede ser importante en futuras situaciones de pandemia, como la gripe o el Ébola.

18.2. INDICACIONES.

18.2.1. De las inmunoglobulinas inespecíficas.

Dado el creciente número de indicaciones que han surgido en las últimas dos décadas y el hecho de que las Igs son un recurso limitado para el que aún no hemos conseguido alcanzar el autoabastecimiento a partir del plasma de nuestros donantes, hay que priorizar las indicaciones para asegurar el suministro. En muchos hospitales han surgido comités que establecen protocolos para determinar qué pacientes tienen prioridad en el inicio del tratamiento basándose en la severidad de la enfermedad y la eficacia de alternativas terapéuticas a las Igs.² De la misma manera, con el fin de optimizar este recurso, la mayoría de las guías clínicas recomiendan redondear las dosis, a la baja en adultos y al alza en pediatría, hacia el vial entero más próximo.³ Además, aunque la evidencia es limitada y por tanto débil para dar una recomendación inequívoca, hay informes que apoyan el uso de dosis ajustadas al peso ideal para disminuir al mínimo la dosis efectiva de Igs.

En este capítulo nos centraremos en las principales indicaciones para las cuales el grado de recomendación así como el nivel de evidencia es alto y que por tanto en general son tratamientos de primera línea. Todo ello prioriza su indicación sobre otras patologías para las que remitimos al lector a monografías más amplias.^{3,4}

18.2.1.1. Inmunodeficiencias Primarias.

Estos pacientes precisan en su mayoría tratamiento sustitutivo con Igs durante toda la vida pues disminuye significativamente las infecciones graves. Está indicado en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Enfermedad de Bruton), la inmunodeficiencia combinada grave y los síndromes de inmunodeficiencia variable así como síndrome hiper IgM. La indicación incluye el periodo peri y post-alotrasplante hematopoyético en aquellas inmunodeficiencias que precisen esta terapia y hasta la recuperación inmune. La administración subcutánea es equivalente a la terapia intravenosa en estos pacientes, pudiendo considerarse como opción de primera línea.⁵

En otras inmunodeficiencias raras (déficit selectivo de subclases de IgG, síndrome de Wiskott-Aldrich y ataxia telangiectasia) sólo está indicado en casos seleccionados por presentar infecciones severas recurrentes y demostración de incapacidad para generar anticuerpos tras la vacunación.

Recomendación:

- Se **sugiere** el tratamiento sustitutivo con Igs durante toda la vida en pacientes con inmunodeficiencias primarias pues disminuye significativamente las infecciones graves (2B).

18.2.1.2. Déficit secundario de anticuerpos.

Sólo se indica la terapia sustitutiva si la causa subyacente no se puede revertir, si la reversión está contraindicada o si se asocia a una neoplasia de linfocitos B con infecciones graves persistentes a pesar de antibioterapia.

En el caso de la leucemia linfática crónica (LLC) con concentraciones séricas bajas de IgG, el tratamiento con Igs intravenosas está indicado incluso si se usa profilaxis antibiótica. En el mieloma múltiple (MM) sólo debe considerarse si hay infecciones recurrentes.

Recomendaciones:

- Se **recomienda** el tratamiento sustitutivo con Igs en pacientes con LLC con concentraciones séricas bajas de IgG, indicado incluso si se usa profilaxis antibiótica (1A).
- Se **recomienda** el tratamiento sustitutivo con Igs en pacientes con MM, si hay infecciones recurrentes (1A).

Es importante destacar que en todas estas inmunodeficiencias secundarias, existen tratamientos alternativos y por tanto esta indicación debería modificarse en periodos de desabastecimiento.

18.2.1.3. Enfermedad de Kawasaki.

La administración de Igs intravenosas en combinación con dosis altas de ácido acetilsalicílico es el tratamiento de elección y debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico.

Recomendación:

- Se **recomienda** el tratamiento con Igs intravenosas en combinación con dosis altas de ácido acetilsalicílico en pacientes con enfermedad de Kawasaki (1A).

18.2.1.4. Trombocitopenia inmune primaria (PTI).

La primera línea de tratamiento en estos pacientes deben ser los glucocorticoides. No obstante, en pacientes que precisan un aumento rápido aunque temporal en las cifras de plaquetas (procedimiento invasivo o hemorragia grave) o no toleran los glucocorticoides a la espera del tratamiento de segunda línea, las Igs intravenosas son eficaces. Se puede repetir este tratamiento en las recaídas de aquellos pacientes que fueron respondedores. Con respecto a la PTI crónica no se dispone de evidencia suficiente para efectuar recomendaciones.

Recomendación:

Se recomienda el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con PTI que precisan un aumento rápido aunque temporal en las cifras de plaquetas (procedimiento invasivo o hemorragia grave) o no toleran los glucocorticoides a la espera del tratamiento de segunda línea (1A).

18.2.1.5. Trombocitopenia fetal-neonatal aloimmune (TFNAI).

En caso de antecedente de TFNAI o diagnóstico prenatal de incompatibilidad materno-fetal para los antígenos plaquetares, con presencia de aloanticuerpos confirmados, el tratamiento de primera línea es la administración de forma antenatal de Igs intravenosas desde la semana 20-30 dependiendo de la gravedad de la trombocitopenia.

El tratamiento concomitante con prednisolona parece reducir la incidencia de hemorragia intracraneal fetal. Continuar el tratamiento en el neonato sólo está indicado si la transfusión de plaquetas HPA compatibles fracasa, no están disponibles o su uso no es adecuado.

Recomendación:

- Se **sugiere** el tratamiento con Igs intravenosa en embarazadas desde la semana 20-30, con antecedentes de TFNAI o diagnóstico prenatal de incompatibilidad materno-fetal para los antígenos plaquetares (2C).

18.2.1.6. Enfermedad hemolítica del feto y el neonato (EHFN).

Dos revisiones sistemáticas han demostrado que el tratamiento con Igs intravenosas reduce significativamente la necesidad de exanguinotransfusiones. 6,7 Por tanto es indicación cuando la hiperbilirrubinemia empeora a pesar de la fototerapia intensiva.

Recomendación:

- Se **sugiere** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con EHFN, cuando la hiperbilirrubinemia empeora a pesar de fototerapia intensiva (2C).

18.2.1.7. Polineuropatías.

El síndrome de Guillain-Barré es de instauración aguda (normalmente monoepisódica) y en pacientes con afectación grave, si el inicio del tratamiento con Igs intravenosas es dentro de las 2 primeras semanas, tiene un efecto equivalente al recambio plasmático pero con una mejor tolerancia. 8

Recomendación:

- Se **recomienda** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave (1A).

Entre las polineuropatías crónicas destacan la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria Crónica (PDIC) y las neuropatías desmielinizantes asociadas a paraproteína. Aunque se ha demostrado la eficacia de las Igs a corto y largo plazo, no se han encontrado diferencias en la eficacia si se comparan con recambio plasmático o corticosteroides. 9

Recomendaciones:

- Se **recomienda** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con PDIC (1A).
- Se **recomienda** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con neuropatías desmielinizantes asociadas a paraproteína (1A).

Cabe también mencionar la neuropatía motora multifocal en la que las Igs intravenosas son el tratamiento más seguro. Las Igs pueden ser administradas por vía subcutánea, como ya ha sido demostrado en un

ensayo aleatorizado ¹⁰ y en algunos estudios no aleatorizados. Al contrario que las anteriores, no responde al recambio plasmático, e incluso podría exacerbarse al igual que con el uso de corticoides. Pueden asociarse otros inmunosupresores a pesar de no haber sido demostrada su eficacia. Es importante distinguir esta entidad de la esclerosis lateral amiotrófica, dada las similitudes clínicas entre ambas y el hecho de que en esta última no se recomienda el uso de Igs. En caso de considerar las Igs como estrategia de tratamiento en las formas crónicas, se puede repetir en el momento de recaída siendo el intervalo libre de enfermedad un buen predictor del periodo en que se deberían administrar la dosis de mantenimiento. En pacientes estabilizados es importante considerar de forma anual la disminución o retirada de las Igs.

Recomendación:

- Se **recomienda** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con neuropatía motora multifocal (1A).

18.2.1.8. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

A pesar de que existen informes contradictorios, la mayor parte de los trabajos disponibles apoyan la utilización de Igs intravenosas de forma precoz y en dosis altas cuando otras opciones terapéuticas como corticoides o inmunosupresores están contraindicados o la situación clínica representa un riesgo vital.

Recomendación:

- Se **sugiere** el tratamiento con Igs intravenosa en pacientes con NET o SSJ de forma precoz y en dosis altas cuando otras opciones terapéuticas como corticoides o inmunosupresores están contraindicados o la situación clínica representa un riesgo vital (2C).

18.2.1.9. Patologías infecciosas para las que no existen Igs específicas.

Pueden considerarse en profilaxis pre o post-exposición si el paciente no tiene inmunidad frente a hepatitis A, sarampión, rubéola o parotiditis. Suelen utilizarse las formulaciones intramusculares en dosis únicas cuando

es profilaxis por contacto o si es pre-exposición por desplazamiento a zona endémica de hepatitis A en cuyo caso se repetirá la dosis en función del periodo de estancia (cada 4-6 semanas), siendo recomendable añadir inmunización activa con vacunación.

18.2.2. De las inmunoglobulinas específicas.

Están preparadas en su mayoría para ser administradas de forma intramuscular. Confieren de manera temporal inmunización pasiva frente al antígeno al que van dirigidas: hepatitis B, CMV, virus varicela zóster (VVZ), virus respiratorio sincitial, rabia, *pertussis*, etc.

18.2.2.1. Inmunoglobulina Anti- D.

La principal indicación es la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto (EHNF) en mujeres Rh-negativas. Debe administrarse inmunoglobulina anti-D a mujeres Rh-negativas en la semana 28 de la gestación (alternativamente fraccionar la dosis entre la semana 28 y la 34) y después del parto de un recién nacido Rh-positivo. Al margen de esta pauta estándar, también debe administrarse durante el embarazo en mujeres Rh-negativas en las siguientes situaciones: aborto (espontáneo, inducido o incluso amenaza), embarazo ectópico, procedimientos invasivos, mola hidatiforme, muerte fetal en el 2º ó 3er trimestre, traumatismo abdominal, hemorragia anteparto (placenta previa o *abruptio placentae*), versión cefálica externa, o en cualquier otra circunstancia que implique un riesgo potencial de sensibilización.¹¹

También es indicación tras la transfusión de componentes sanguíneos con hematíes Rh-positivos. Se administrará lo antes posible tras la transfusión y no más tarde de 72h. En caso de varones o mujeres, que no se encuentren en situación de preservar la fertilidad, no es necesario administrarla tras la transfusión de concentrados de plaquetas de donantes Rh-positivos ante la baja frecuencia de inmunización con este tipo de componente.¹²

También es una terapia alternativa a las Igs inespecíficas en pacientes Rh-positivos con PTI. En este caso debe administrarse la formulación endovenosa. Se cree que el mecanismo de acción es por saturación de los receptores Fc del sistema mononuclear fagocítico con hematíes recubiertos por el anti-D,

evitando la destrucción plaquetar. Puede haber algo de hemólisis. No es efectivo en pacientes esplenectomizados.

18.2.2.2. Inmunoglobulina anti-hepatitis B.

Profilaxis postexposición al virus ya sea por inoculación o contacto de mucosas. Profilaxis en recién nacidos de madres infectadas, en ese caso debe administrarse antes de las 12 h de vida.

18.2.2.3. Inmunoglobulina anti-tetánica.

Profilaxis en pacientes con heridas mayores o contaminadas, que no han completado el calendario de vacunación (≥ 3 dosis) o se desconoce. Siempre se acompañará de vacunación con toxoide tetánico.

También debe administrarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico de tétanos, aún con vacunación completada, aplicando parte de la dosis por vía intramuscular y el resto infiltrando la cercanía de la herida. Debe administrarse en zonas distintas al toxoide tetánico.

18.2.2.4. Inmunoglobulina anti-rábica.

Debe administrarse de forma urgente como profilaxis post-exposición en personas no previamente inmunizadas y asociada a la vacunación. Puede evitarse en personas que han recibido profilaxis pre-exposición con vacunación antirrábica y con una documentación de anticuerpos neutralizantes.

18.2.2.5. Inmunoglobulina anti-CMV.

Ha sido sustituida por drogas viroestáticas como el Valganciclovir en profilaxis o tratamiento en receptores de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos alogénicos. No tiene ventajas en comparación con terapia antiviral aislada.

18.2.2.6. Inmunoglobulina anti-VVZ.

Profilaxis en pacientes inmunodeprimidos, en recién nacidos de madres que han sufrido la enfermedad periparto, prematuros y madres susceptibles durante el embarazo que han tenido contacto con el virus varicela-zóster.

18.3. SELECCIÓN Y DOSIS DE ADMINISTRACIÓN (TABLA I Y II).

Tabla I. Selección y dosis de administración de Igs inespecíficas.

| Inmunoglobulinas Inespecíficas (Indicaciones Principales) | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------|--|
| Patología | *Grado recomendación, Nivel Evidencia | Dosis intravenosa | Dosis subcutánea | Alternativas terapéuticas |
| Inmunodeficiencias Primarias | 2B | 0,4-0,6 g/Kg cada 3-4 semanas Mantener concentración de IgG sérica >500 mg/L | 0,1-0,15 g/Kg cada semana | Ninguna |
| Enfermedad de Kawasaki | 1A | 2 g/Kg Dosis única | | Ninguna |
| TFNAI | 2C | 1 g/Kg cada semana desde la semana 20-30 de gestación | | Transfusión intraútero de plaquetas HPA compatibles |
| Neuropatía motora multifocal | 1A | 0,4 g/Kg cada 24h durante 5 días | | Ninguna |
| Síndrome de Guillain-Barré | 1A | 0,4 g/Kg cada 24h 3-6 días | | Recambio plasmático |
| Trombocitopenia Inmune (PTI) | 1A | 1 g/Kg cada 24h. 1-2 días | | Anti-D, corticoides, inmunosupresores, rituximab, esplenectomía, agonistas del receptor de la trombopoietina |

| Inmunoglobulinas Inespecíficas (Indicaciones Principales) | | | | |
|--|---------------------------------------|--|------------------|--|
| Patología | *Grado recomendación, Nivel Evidencia | Dosis intravenosa | Dosis subcutánea | Alternativas terapéuticas |
| EHFN | 2C | 0,5 g/Kg a lo largo de 4 h. | | Asociado a fototerapia intensiva |
| NET y SSJ | 2C | 2 g/Kg Dosis única | | Corticoides y otros inmunosupresores |
| Trombocitopenia Inmune (PTI) | 1A | 1 g/Kg cada 24h. 1-2 días | | Anti-D, corticoides, inmunosupresores, rituximab, esplenectomía, agonistas del receptor de la trombopoietina |
| Neuropatía desmielinizante con paraproteínas | 1A | | | Corticosteroides, plasmaféresis |
| PDIC | 1A | Dosis carga: 2 g/Kg en 2-4 días Mantenimiento: 1g/Kg cada 2-6 semanas | | Corticoides, otros inmunosupresores y plasmaféresis |
| Inmunodeficiencias Secundarias | 2C 1A (LLC y MM:) | 0,2-0,4 g/Kg cada 3-4 semanas | | Antibióticos |
| EHFN | 2C | 0,5 g/Kg a lo largo de 4 h. | | Asociado a fototerapia intensiva |
| NET y SSJ | 2C | 2 g/Kg Dosis única | | Corticoides y otros inmunosupresores |

Tabla adaptada de "Clinical guidelines for immunoglobulin use 2nd edition update (2011)".
Department of Health. UK
*Se han adaptado la descripción de los grados de recomendación al sistema GRADE

Tabla II. Selección y dosis de administración de Igs específicas.

| Inmunoglobulinas Específicas | | | |
|------------------------------|--|---|---|
| Especificidad | Indicación | Dosis | Forma administración |
| Anti-D | 28 semana de gestación | 300 mcg | Intramuscular |
| | Aborto y resto de situaciones | Si < 12 semanas: 50 mcg Si > 12 semanas: 300 mcg | Intramuscular. Administrar antes de 72h tras la causa. |
| | Transfusión de componentes sanguíneos Rh(D)+ | Plaquetas: 50 mcg (permite hasta 5 administraciones de plaquetas durante 6 semanas) Conc. Hematíes: 10-15 mcg/mL transfundido | Intramuscular. Antes de 72h tras la transfusión. |
| | PTI aguda en paciente Rh(D)+ | 50-75 mcg/Kg | Alternativa a las Igs inespecíficas. Formulación IV. |
| Anti-Hepatitis B | Exposición al virus en no inmunizados. | 12-20 UI/Kg | Intramuscular. Antes de 24-72h. |
| | Recién nacidos de madres infectadas. | 30-100 UI/Kg | Intramuscular. Tan pronto como posible. |
| Anti-tetánica | Heridas y no vacunación adecuada | 250 UI | Intramuscular. Administrar vacuna en otra región. |
| | Tratamiento | 3.000-6.000 UI cada 24h. | Intramuscular + infiltrar herida. Administrar vacuna en otra región. |

| Inmunoglobulinas Específicas | | | |
|------------------------------|---|-------------|--|
| Especificidad | Indicación | Dosis | Forma administración |
| Anti-rábica | Mordedura de animal potencialmente contagioso | 20 UI/Kg | Intramuscular + infiltrar herida. Administrar vacuna en otra región. |
| Anti-VVZ | Profilaxis: recién nacidos, madre e inmunodeprimidos. | 25-50 UI/Kg | Intravenoso. |
| | Tratamiento adyuvante | 25-50 UI/Kg | Intravenoso |

18.4. CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS.

18.4.1. Contraindicaciones.

La administración de Igs por vía endovenosa o intramuscular está contraindicada en pacientes con déficit severo de IgA y que han desarrollado anticuerpos frente a las IgA. En estos casos se pueden utilizar las formulaciones con más escaso contenido de IgA e incluso minimizar los riesgos administrándolas por vía subcutánea.

La utilización de Igs está contraindicada para tratar la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

Igualmente está contraindicado el uso de Igs previamente a la vacunación con virus vivos, debe haber un intervalo mínimo de dos semanas.

18.4.2. Efectos adversos.

Si la vía de administración es la intravenosa, podemos encontrar reacciones adversas hasta en el 20% de las infusiones, 13 aunque la mayoría son leves y transitorias (dolor de cabeza, escalofríos, enrojecimiento). En estos casos, se debe parar la infusión y reiniciarla a una velocidad más lenta una vez solucionada la sintomatología, esto suele ser suficiente. No obstante de un 2

a 6% pueden llegar a ser reacciones sistémicas graves: trombóticas, renales, hematológicas, neurológicas y anafilaxia.

La vía intramuscular se asocia con importante dolor local y/o síncope y es peor tolerada que la administración intravenosa o subcutánea, restringiéndose en general para un uso ocasional.

Las Igs de administración subcutánea tienen una incidencia de efectos adversos a nivel sistémico muy inferior (<3%), no obstante pueden llegar a causar incluso los más graves como tromboembolismo (inyección inadvertida en vasos sanguíneos) o anafilaxia (no se ha comunicado ninguna reacción que haya amenazado la vida del paciente). La mayoría de los pacientes tiene algún grado de reacción local (enrojecimiento, quemazón, prurito) en el punto de infusión y que suele disminuir de severidad y frecuencia tras sucesivas infusiones. Desaparecen a las 12-24h, a medida que la Ig se absorbe del depósito subcutáneo y no suelen precisar tratamiento. La utilización de esta ruta de administración está aumentando en pacientes crónicos, pues el beneficio de la autoadministración en su domicilio, con el incremento de años de vida ajustados por calidad (AVAC), pesa más que las potenciales desventajas para muchos de ellos. Además el reciente desarrollo de bombas rápidas de infusión o la introducción de la hialuronidasa recombinante en preparados subcutáneos que facilita la administración por esta vía, puede favorecer que esta opción sea cada vez más usada por un mayor número de pacientes.¹⁴

18.5. FUENTES ADICIONALES.

La principal fuente adicional a día de hoy son las Igs de origen animal (caballo, oveja, cabra o conejo), de esta manera se obtienen la mayoría de los antivenenos y algunas anti-toxinas como las Igs antitoxina botulínica, antitoxina diftérica o la variante equina de la anti-rábica, también es la fuente de globulina antitímocítica utilizada como inmunosupresor en múltiples indicaciones. Otra alternativa para los antivenenos es la obtención de IgY, inmunoglobulina presente en aves, reptiles y anfibios.¹⁵

Una fuente adicional de Igs (IgG e IgA) importante a reseñar es la leche humana para recién nacidos prematuros pues reduce los procesos infecciosos

y los cuadros de enterocolitis necrotizante al compararlo con leches de otras formulaciones. Además las madres expuestas piel con piel con su neonato pueden desarrollar anticuerpos específicos contra patógenos nosocomiales. Esto se ve reflejado en la paulatina y creciente aparición de bancos de leche humana en diversos contextos hospitalarios del estado español.¹⁶

Por último, hay que señalar el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados. El Palivizumab está indicado para la prevención de infecciones graves por virus respiratorio sincitial en prematuros (< 33 semanas de gestación), niños con displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita. Cuenta ya con un amplio uso a nivel clínico.¹⁷ También hay que destacar el desarrollo de mezclas de anticuerpos monoclonales recombinantes frente a determinados antígenos. Uno de los primeros en desarrollarse es el Rozrolimupab una mezcla de 25 monoclonales humanos con especificidad anti-Rh-D que aunque por el momento no tiene aprobación de las agencias reguladoras, ya se realizó un ensayo fase 1-2 en pacientes con PTI.¹⁸

18.6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(2):151-66.
2. Orange JS, Ochs HD, Cunningham-Rundles C. Prioritization of Evidence-based Indications for Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol.* 2013; 33(6):1033-6.
3. Clinical guidelines for immunoglobulin use 2nd edition update (2011). Department of Health. UK. Accesible en: <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>
4. German Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. 4th revised edition. Accesible en: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf
5. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012; 32(6):1180-92.
6. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Sys Rev* 2002 ;(3):CD003313.

7. Gottstein R, Cooke R. Intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 2003; 88: F6-10.
8. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19;9: CD002063.
9. van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001797
10. Harbo T, Andersen H, Hess A, et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*. 2009; 16(5), 631-638.
11. Fyfe TM, Ritchey MJ, Taruc C, et al. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:411. doi:10.1186/s12884-014-0411-1. Accesible en : <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/411>
12. Cid J, Lozano M, Ziman A, et al. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusion (ADAPT) study. *Br J Haematol*. 2015; 168(4): 598-603.
13. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev*. 2003; 17(4):241-51.
14. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158 (Suppl 1):51-59.
15. White J. Overview of venomous snakes of the world. *Medical Toxicology*, 3rd edition, Dart RC. (Ed), Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia 2004. p 1543
16. Asociación Española de Bancos de Leche Humana, disponible en: <http://www.aebhl.org/tu-banco/>
17. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr*. 2014; 2014: 571609. doi: 10.1155/2014/571609. Epub 2014 Dec 4.
18. Roba T et al. Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 ;120 (18):3670-6.

SECCIÓN 19: FACTORES DE COAGULACIÓN

19.1. FACTORES DE COAGULACIÓN (OBTENCIÓN, TIPOS Y ALMACENAMIENTO).

En las últimas décadas hemos asistido a importantes avances en la prevención y en el tratamiento de complicaciones hemorrágicas de pacientes con coagulopatías, esencialmente hemofilia A, B, enfermedad de von Willebrand (EvW) y también de enfermos con otros trastornos menos frecuentes, como deficiencias de Factor VII, Factor XIII o fibrinógeno. La preocupación derivada de la transmisión de patógenos en la década de los 80 impulsó la mejora de medidas encaminadas a garantizar la seguridad transfusional de estos productos, basada fundamentalmente en:

1. Una rigurosa selección del donante y un adecuado cribado microbiológico.
2. La implementación de métodos encaminados a la eliminación de patógenos durante el proceso de producción.
3. El desarrollo de concentrados de factores recombinantes altamente seguros y eficaces.

En la actualidad, se está llevando a cabo un importante esfuerzo en el perfeccionamiento de las propiedades biológicas de estos productos, con los objetivos de prolongar su vida media, reducir su inmunogenicidad, y mejorar el proceso de obtención. El propósito final es disminuir la frecuencia de las infusiones y de las complicaciones derivadas tanto de éstas como de la enfermedad, para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, se está investigando muy activamente en la posibilidad de una curación para pacientes con hemofilia A y B a través de la terapia génica.

19.1.1. Obtención.

En la obtención de proteínas plasmáticas para uso terapéutico se emplean grandes mezclas de plasma. Típicamente, el número de unidades que se combinan para dar lugar a estas mezclas varía entre miles a cientos de miles

de unidades individuales de plasma extraídas bien de donaciones de sangre total o de plasmaféresis. De estas mezclas se extraen y purifican diversos productos mediante métodos como cambios en la temperatura o en la acidez para que se forme el precipitado proteico.

Una vez que se lleva a cabo la separación de los derivados plasmáticos específicos por procedimientos físicos o químicos, éstos son sometidos a procesos de inactivación o eliminación viral. Tanto la Agencia Europea del Medicamento (AEM, *European Medicines Agency-EMA*) como la Organización Mundial de la Salud (OMS, *World Health Organization-WHO*) han establecido las medidas idóneas a tomar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos.^{1,2}

Estas medidas incluyen además de la selección de donantes, el cribado de enfermedades víricas aplicado tanto a las donaciones como de las mezclas de plasma y la inclusión, en el proceso de producción, de dos pasos con métodos validados y complementarios de inactivación y/o eliminación viral, que ayuden a asegurar que cualquier virus que escape al primer paso sea inactivado y/o eliminado en el segundo.

La AEM establece que si un método durante la producción asegura la inactivación o eliminación tanto de virus encapsulados como no encapsulados y otros métodos en la elaboración del producto contribuyen a la eliminación viral, el segundo paso no es necesario.¹

Los métodos de inactivación incluyen la pasteurización, el tratamiento con solvente/detergente y el tratamiento con calor de productos liofilizados. Los métodos de retirada o eliminación de patógenos contemplan procesos de partición (fraccionamiento y cromatografía) y filtración vírica.³ Se exige además, que la industria almacene muestras de cada mezcla de plasma empleada en la obtención por purificación de los productos, durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto final que tenga la mayor vida media.

Teniendo en cuenta que la contaminación vírica representa una importante amenaza para la seguridad de cualquier producto biológico, en la elaboración de los factores recombinantes deben también llevarse a cabo métodos

que aseguren la inactivación y/o eliminación de patógenos. En los últimos años el miedo a la transmisión de infecciones y la introducción de factores recombinantes ha favorecido el empleo de productos recombinantes en muchos países. Sin embargo, las opiniones acerca de qué producto emplear - factores plasmáticos *versus* recombinantes – varían ampliamente.

19.1.2. Tipos de factores de coagulación.

En el caso de la hemofilia A o B, que junto a la EvW son las coagulopatías más frecuentes, la elección acerca del tipo de producto a usar debe basarse en datos rigurosos de eficacia y de seguridad. Hasta el momento, todos los concentrados disponibles de Factor VIII y Factor IX, tanto derivados de plasma como recombinantes, han mostrado ser muy efectivos en estudios clínicos.⁴ Sin embargo, en la actualidad no se han realizado ensayos clínicos que comparen de forma aleatorizada la eficacia de productos recombinantes frente a los derivados plasmáticos.

La organización de directores de centros de hemofilia del Reino Unido recomienda productos recombinantes para todos los pacientes con hemofilia, mientras que otros países europeos los recomiendan como primera opción sólo en niños.

En nuestro país, en el ámbito del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) a través del Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST) un grupo de expertos ha elaborado una *Guía Terapéutica* en relación a la Hemofilia (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf), en la que no se establecen recomendaciones definitivas a la hora de elegir el tipo de concentrado.

Por otro lado, en pacientes con otras deficiencias de factores de coagulación para los que no existen productos recombinantes disponibles deben emplearse productos derivados del plasma.

En pacientes con hemofilia A e inhibidores contra el factor VIII, los productos plasmáticos que contienen factor von Willebrand (FvW) se emplean ampliamente como segunda línea de tratamiento para la inducción de la tolerancia inmune. La mejora en los métodos de inactivación de patógenos,

puede contribuir a aumentar la confianza que los facultativos y los pacientes tienen en la seguridad de estos productos. Las Tablas I-III muestran los factores de coagulación derivados del plasma disponibles para la prevención y tratamiento de los problemas hemorrágicos.

Puesto que en la actualidad existen concentrados específicos para las deficiencias de la mayoría de los factores de coagulación, de antitrombina, de proteína C y de inhibidor de C1 esterasa, el empleo de plasma fresco congelado (PFC) como fuente de factores de coagulación se restringe al reemplazo de factor V, ya que no existe concentrado de factor V disponible para tratar esta deficiencia.

El crioprecipitado consiste en el precipitado en frío de proteínas de una unidad de PFC, que incluyen FvW, factores VIII, XIII, fibrinógeno y fibronectina. Ocasionalmente, se puede emplear el PFC o crioprecipitado en situaciones de emergencia si no se dispone del concentrado de factor concreto, pero a la mayor brevedad posible se debe procurar el tratamiento específico para el paciente. Hay que recordar que la seguridad transfusional del PFC y del crioprecipitado es menor que la de los productos liofilizados y que deben emplearse con precaución por el riesgo de sobrecarga de volumen en pacientes con cardiopatía, insuficiencia renal o hepática, así como en niños y ancianos. El plasma sin embargo tiene sus indicaciones precisas en determinadas patologías.

Nota aclaratoria: El lector puede encontrar información sobre las indicaciones del plasma y del crioprecipitado en las Secciones 13. y 14., respectivamente, de esta guía.

19.1.3. Almacenamiento.

Generalmente los concentrados de factores deben ser almacenados protegidos de la luz a una temperatura entre 2 y 8 °C. De manera temporal o durante toda su vida media algunos concentrados pueden mantenerse a temperaturas entre 25 y 30 °C. Se ha documentado que ciertos concentrados son estables hasta 12 horas tras su preparación. Sin embargo, desde una perspectiva microbiológica, la solución reconstituida debería emplearse inmediatamente tras su preparación. Los sellantes de fibrina se deben mantener a <-18°C, y proceder a su descongelación a una temperatura máxima de 37°C antes de su empleo.

Se debe siempre respetar la caducidad especificada en cada vial, y revisar la información contenida en la ficha técnica del producto.

Es altamente recomendable que cada vez que un paciente reciba un concentrado derivado de plasma se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado para mantener un registro del producto empleado.

19.2. SELECCIÓN Y DOSIS DE ADMINISTRACIÓN Y GRADO DE EVIDENCIA DEL EMPLEO DE ESTOS FACTORES DE ACUERDO AL SISTEMA "GRADE".

19.2.1 Factor VIII, Factor VIII/FvW y FvW.

Los concentrados de Factor VIII se emplean en el tratamiento y profilaxis del sangrado en la hemofilia A, una enfermedad con una prevalencia de 1 en cada 6.000 varones. En base al nivel de actividad del factor circulante, las formas se clasifican en graves (factor VIII < 1%), moderadas (entre 1%-5%) y leves (>5%).

La EvW es el trastorno hereditario hemorrágico más frecuente, afectando a ambos sexos y es causada por defectos tanto cuantitativos (tipos 1 y 3) como cualitativos (tipo 2) del FvW.

Teniendo en cuenta la prevalencia de hemofilia A y de EvW, los concentrados plasmáticos de Factor VIII, al igual que los que contienen Factor VIII/FvW son los factores de la coagulación que presentan una mayor demanda. Cada factor se purifica por varios procedimientos de fraccionamiento con diferentes resultados en términos de pureza. De acuerdo con el grado de pureza los concentrados de FVIII se conocen como preparados de pureza intermedia, alta, o muy alta:

1. Los concentrados de pureza intermedia (1-50 UI/mg de proteína) se obtienen con métodos convencionales de precipitación y fraccionamiento plasmático.
2. Los de alta pureza convencional (50-1.000 UI/mg de proteína) habitualmente son preparados por técnicas de cromatografía de intercambio iónico.

3. Los productos ultrapuros o muy alta pureza (1.000-3.000 UI/mg de proteína) están prácticamente desprovistos de contaminantes como inmunoglobulinas, fibrinógeno y fibronectina. Su purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de inmunoafinidad, lo que puede considerarse como un complemento a los procedimientos de inactivación viral empleados.

Los pacientes con **hemofilia A** que son tratados con concentrados plasmáticos, reciben productos de alta o muy alta pureza.

Un metanálisis reciente que incluyó 1.167 pacientes hemofílicos tratados con Factor VIII derivado del plasma y 927 pacientes con factor recombinante mostró casi el doble de tasa de desarrollo de inhibidor con el segundo producto, aunque el estudio multivariante constató que la fuente de Factor VIII no parecía influir en estos resultados, sino otros factores independientes.⁵

Aunque hay datos que indican que la presencia de FvW como transportador de Factor VIII parece mitigar los efectos de anticuerpos neutralizadores anti-Factor VIII, y trabajos retrospectivos sugieren que los derivados plasmáticos que contienen FvW y otras proteínas plasmáticas pueden resultar en una menor tasa de desarrollo de inhibidores,⁶ hasta no conocer los resultados de un estudio aleatorizado que está investigando esta posibilidad (ensayo SIPPET), no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto.

La profilaxis secundaria precoz tiene un impacto positivo en pacientes hemofílicos severos en la prevención del sangrado y sus secuelas, así como en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. La profilaxis primaria se inicia generalmente antes de los tres años de edad con un régimen que consiste en la administración de 25-40 UI/kg de concentrados de Factor VIII tres veces a la semana. Aunque se debate si ésta se debe continuar de manera indefinida, en algunos pacientes es posible reducir la dosis e incluso retirarla.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la hemofilia A:

- Se **recomienda** que el tratamiento de pacientes hemofílicos se lleve a cabo en un Centro de Hemofilia (1C).
- Se **recomienda** tratar bajo demanda los episodios hemorrágicos espontáneos o traumáticos si la hemorragia es manifiesta (1C).

- *El tratamiento se realizará mediante la administración de Factor VIII a dosis dependiente del tipo y de la severidad del episodio hemorrágico (Tabla IV).⁷*
- Se **recomienda** aplicar terapia sustitutiva profiláctica a niños y adolescentes con hemofilia grave con el fin de prevenir la artropatía hemofílica (1A).
- Se **sugiere** aplicar terapia sustitutiva profiláctica en adultos con el fin de prevenir el desarrollo de la artropatía y sus consecuencias (2C).
- En la actualidad, **no es posible establecer una recomendación** definitiva a la hora de elegir productos recombinantes o derivados plasmáticos en relación a la prevención del desarrollo de inhibidor.

En cuanto a los **pacientes con EvW**, la desmopresina (DDAVP) es el tratamiento de elección en sangrados leves con niveles de Factor VIII y FvW mayores de 10 U/dL (1C).

Los concentrados de Factor VIII/FvW se indican en pacientes con EvW tipo 1, 2 ó 3 graves. Las variantes tipo 2, y los pacientes con EvW tipo 1 ó 3 graves (20-30% de pacientes con EvW) que no responden o que exhiben efectos adversos importantes al DDAVP, son candidatos a una terapia de reemplazo con productos que contengan FvW. Los derivados plasmáticos de Factor VIII/FvW purificados y sometidos a inactivación viral, son los más frecuentemente empleados en este contexto.

Además, ha sido desarrollado un FvW derivado del plasma, purificado, casi totalmente deplecionado de Factor VIII (Tabla III). Hay que tener en cuenta que la hemostasia no puede llevarse a cabo hasta que la actividad del Factor VIII coagulante haya alcanzado el 40%, y que la infusión de FvW sólo, no aumenta los niveles endógenos del Factor VIII durante al menos 6-12 horas. Por ello, en situaciones de emergencia en las que el nivel de Factor VIII coagulante está por debajo de esta cifra (40%), hay que administrar FVIII antes de la primera infusión de FvW (1A). De esta manera, este producto parece indicado para aquellos pacientes que muestran niveles de Factor VIII normales o sólo discretamente disminuidos.

Para el tratamiento de pacientes con EvW con sangrado o cirugía menor se suele emplear exclusivamente DDAVP en pacientes que ya han mostrado respuesta a este agente (1B). Terapias adicionales incluyen agentes antifibrinolíticos, agentes hemostáticos tópicos, y estrógenos en mujeres. Si el sangrado no se controla adecuadamente, en pacientes con EvW grave que presenten sangrado o cirugía mayor, que no hayan respondido a DDAVP, o que necesiten terapia durante más de tres días se emplean concentrados derivados del plasma que contienen FvW. Se deben mantener niveles de 100 UI/dL durante la cirugía y 50 UI/dL en el periodo postoperatorio (1B), mediante administración de una dosis inicial de generalmente de 40 a 60 U de FvW:CoR/kg seguido de 20-40 U FvW:CoR/kg durante 7-14 días. Si la cirugía es menor el mantener niveles de FvW > 50 UI/dL durante 3-5 días suele ser suficiente (1B).

Aunque el tratamiento anteparto no suele ser necesario para la mayoría de mujeres, se deberían mantener niveles de Factor VIII y de FvW de al menos 50 UI/dL durante el parto (1C), la anestesia regional, y también 3-5 días postparto. Aconsejamos consultar la guía elaborada por la Organización de de Facultativos de Centros de Hemofilia del Reino Unido, aprobada por el Comité Británico de Estándares en Hematología, que emplea el sistema GRADE para establecer los niveles y grado de evidencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EvW.⁸

19.2.2. FACTOR IX.

La prevalencia de la hemofilia B se calcula en 1 de cada 30.000 varones. Los concentrados plasmáticos de Factor IX se purifican tanto por técnicas convencionales de cromatografía de afinidad aniónica, como de inmunoafinidad por anticuerpos.

Tanto los concentrados de Factor IX derivados de plasma como recombinante son altamente eficaces en el tratamiento de episodios hemorrágicos. Las dosis recomendadas para el tratamiento de varios tipos de complicaciones hemorrágicas, durante la cirugía y en el periodo post-operatorio vienen reflejadas en la Tabla IV,9 siendo fundamental, al igual que en la hemofilia A, llevar a cabo una monitorización clínica y de los niveles plasmáticos del factor.

Para mantener los niveles de Factor IX superiores a 1-2 UI/dL, al igual que en la hemofilia A, se lleva a cabo profilaxis primaria en niños y adolescentes (1A) y en adultos (2C) mediante la administración generalmente de 40 UI/kg de concentrado de Factor IX durante dos días no consecutivos a la semana. Aproximadamente un 3% de los enfermos desarrollan inhibidores, lo que se suele asociar al tipo de mutación del paciente (grandes deleciones en el gen *F9*). En pacientes con hemofilia B, la inducción de la tolerancia inmune es menos efectiva que en pacientes con hemofilia A, ya que se consigue la erradicación del inhibidor sólo en el 30% de los casos. Para consultar el grado y calidad de las recomendaciones de tratamiento de enfermos con hemofilia B aconsejamos consultar la guía de expertos de nuestro país (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf).

19.2.3. Fibrinógeno.

Los concentrados de fibrinógeno sometidos a inactivación vírica se obtienen de la primera fracción precipitada del proceso de Cohn, y son la primera opción terapéutica para la profilaxis y el tratamiento de las hemorragias en las deficiencias congénitas de fibrinógeno (hipofibrinogenemia / afibrinogenemia) (Tabla III).

En pacientes con afibrinogenemia se deben tratar los sangrados con dosis que mantengan niveles de fibrinógeno por encima de 100 mg/dL (2C) (Tabla V).⁹

La profilaxis en el embarazo para mantener estos niveles puede ayudar a evitar complicaciones obstétricas (2C).

En algunos pacientes puede estar indicada la profilaxis secundaria. Teniendo en cuenta la larga vida media del fibrinógeno (aproximadamente 4 días), se puede llevar a cabo una profilaxis regular con infusiones semanales o cada dos semanas del concentrado. Esto se recomienda en pacientes que sangran frecuentemente y en órganos críticos, como músculos, articulaciones, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central para mantener niveles de fibrinógeno mayores de 50 mg/dL (2C). Los pacientes con hipo- o afibrinogenemia, incluso en ausencia de terapia de reemplazo pueden sufrir episodios trombóticos venosos y/o arteriales debido la deficiente

capacidad de la trombina de unirse a la fibrina. Estos casos pueden requerir el tratamiento combinado de concentrados de fibrinógeno y de agentes anticoagulantes, y continuar posteriormente una profilaxis con heparina (2C).

Para consultar las recomendaciones en base a grados de evidencia recientemente publicadas acerca del manejo de los raros defectos de coagulación excluyendo hemofilia y EvW aconsejamos consultar la elaborada por el Comité Británico de Estándares en Hematología.¹⁰

Nota aclaratoria: El lector puede encontrar más información sobre las indicaciones del fibrinógeno en la Sección 20., de esta guía: Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica.

19.2.4. Factor VII.

La deficiencia de Factor VII es un trastorno hemorrágico raro, con manifestaciones severas si los niveles de factor son $<1\%$ y moderadas si son $>5\%$. Los niveles $>10\%$ raramente se asocian a sangrado en estos pacientes (2C).

La vida media del Factor VII es de 3 a 6 horas, y niveles del 10-15% suelen ser adecuados para la mayoría de procedimientos quirúrgicos. Existe un concentrado de Factor VII derivado del plasma, para la prevención o el tratamiento de hemorragias causadas por problemas congénitos o adquiridos debidos exclusivamente o en parte a deficiencias de Factor VII (Tablas III y V).

El concentrado debe ser administrado cada 12 horas. Alternativamente se puede emplear el Factor VII activado recombinante, con infusiones cada 4-6 horas (2C). El Factor VII derivado de plasma, a diferencia del recombinante activo no debe ser administrado en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Respecto a la elección entre factor derivado del plasma o recombinante, se deben llevar a cabo las mismas consideraciones que en la hemofilia; al igual que en dicha enfermedad, en determinados pacientes puede estar indicado realizar una profilaxis secundaria mediante infusiones a días alternos.

19.2.5. Factor X.

Se dispone de concentrados de Factor X de alta pureza (Tabla III) como tratamiento alternativo a los concentrados del complejo protrombínico (CCP) para terapia de reemplazo en pacientes con deficiencias del Factor X.

Adicionalmente el PFC sometido a reducción de patógenos puede ser empleado si los anteriores no están disponibles (2C). En general, en pacientes con deficiencias de Factor X y sangrado severo o cirugía mayor se debe considerar la administración de CCP a dosis de 20-30 UI/kg (de Factor IX), reduciendo posteriormente a 10-20 UI/kg a intervalos de 24 horas para mantener niveles plasmáticos superiores a 20 UI/dL (2C).

No se pueden hacer hasta el momento actual recomendaciones acerca del empleo del derivado plasmático de Factor X, debido a que la evidencia disponible, hasta el momento, es limitada.

19.2.6. Factor XI.

Aunque el PFC sometido a inactivación vírica mediante método solvente/detergente puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes con deficiencias de Factor XI (2C), sin embargo, para alcanzar los niveles terapéuticos, la administración de grandes cantidades de volumen puede ocasionar sobrecarga cardiaca al enfermo.

Los concentrados de Factor XI están disponibles, de manera controlada, para pacientes con deficiencias y niveles inferiores a 10 UI/dL, que pueden sufrir sangrados post-traumáticos o tras cirugías (2C) (Tabla III).

Puesto que el factor pueden ser trombogénico, los niveles post-infusión de Factor XI no deben exceder las 70 U/dl (Tabla V).

Además, se debe evitar el ácido tranexámico en pacientes que reciben estos agentes, mientras que los antifibrinolíticos sí están indicados si se administran junto a PFC (2C).

En muchas ocasiones, el historial de sangrado predice mejor que los niveles circulantes del factor el riesgo hemorrágico; al igual que en la hemofilia B, el riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el tipo de mutación del paciente.

19.2.7. Factor XIII.

Los concentrados de Factor XIII se utilizan como tratamiento sustitutivo para el sangrado de pacientes con déficit congénito de este factor, favoreciendo también la cicatrización de heridas en estos enfermos. Debido a la larga vida media del factor (11-14 días), estos concentrados pueden ser infundidos a intervalos largos de tiempo (20-30 días).

Existen tres alternativas terapéuticas en pacientes con deficiencias de Factor XIII; concentrados derivados del plasma comercialmente disponibles (Tabla III), Factor XIII recombinante (sólo autorizado en profilaxis), o el empleo de plasma sometido a inactivación vírica (dosis de 15-20 mL/kg).

Teniendo en cuenta la vida media de este factor y el riesgo hemorrágico, está indicado la profilaxis en pacientes con historia personal o familiar de sangrado, con una actividad de Factor XIII plasmático menor de 10 UI/dL para mantener actividades entre 10 y 20 UI/dL (2B).

Las mujeres que se encuentren embarazadas, deben mantener niveles de al menos 20 UI/dL con el fin de evitar los abortos, una complicación muy frecuente en estas enfermas (2C). En estas pacientes, los niveles se deberían elevar en torno al 30% en el momento del parto.

19.2.8. Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP).

Las proteínas de CCP son separadas del sobrenadante del crioprecipitado y posteriormente purificadas por adsorción a sales inorgánicas o por cromatografía de intercambio iónico. Contienen principalmente factores II, VII, IX y X y anticoagulantes naturales como la Proteína C, Proteína S y la Proteína Z.

Para prevenir o reducir la activación de los factores durante el proceso de producción se añade heparina, y en algunos preparados antitrombina (Tabla II). Los efectos adversos fundamentales son el desarrollo de episodios trombóticos y de coagulación intravascular diseminada (CID), fundamentalmente en pacientes con hepatopatías graves.

Su indicación es el tratamiento del sangrado y la profilaxis perioperatoria de pacientes con:

1. Deficiencias congénitas de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando el producto del factor de la coagulación específico purificado no está disponible.
2. Deficiencias adquiridas de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K –p. ej. en tratamientos anticoagulantes- cuando por hemorragia grave se requiere una reversión rápida del efecto.

Los CCP pueden ser empleados en deficiencias de protrombina, en el déficit combinado de factores de coagulación dependientes de vitamina K y también de Factor X o de VII.

La potencia de la mayoría de CCP se expresa como unidades de actividad del Factor IX, pero las actividades del resto de factores de la coagulación que constituyen el producto pueden variar mucho entre las diversas preparaciones. Hay estudios retrospectivos que muestran la eficacia de este tratamiento en pacientes con enfermedad hepática,¹¹ y en el sangrado perioperatorio.^{11,12} No obstante, no están aprobados para esta indicación, así como tampoco, aunque pueden ser una alternativa, en enfermos que en el curso del tratamiento con fármacos inhibidores del Factor Xa (*Apixaban* o *Rivaroxaban*) presentan sangrado grave.

El CCP activado contiene proteínas de coagulación que han sido activadas. Este producto se emplean para tratar a pacientes con inhibidores adquiridos contra diferentes proteínas de la coagulación, como el Factor VIII, protrombina o trombina, Factor VII, Factor IX, Factor X o Factor XI (2C).¹³

También se emplean en el tratamiento de pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores, siendo particularmente efectivo en hemofilia A, al controlar el sangrado de articulaciones y tejidos blandos en el 80% de los pacientes.

Nota aclaratoria: El lector puede encontrar más información sobre las indicaciones del CCP en la Sección 20., de esta guía: Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica.

19.2.9. Sistema adhesivo de fibrina.

El término sistema hemostático de fibrina se refiere a un producto que contiene factores de coagulación que son administrados de forma local para producir un coágulo de fibrina.

En España, están comercializados estos agentes que se emplean (i) como coadyuvantes para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejidos en intervenciones quirúrgicas (*Tissucol Duo*, Baxter), (ii) para sellar piel o tejidos blandos en cirugía plástica (*Artiss*, Baxter), y (iii) para el apoyo de la sutura para la hemostasia en cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre (*Evicel*, Omrix Biopharmaceuticals S.A).

De forma típica, el sistema adhesivo de fibrina consiste en al menos dos componentes, uno de ellos fibrinógeno con/sin FXIII, y el otro trombina, que se mantienen separados hasta que su mezcla, en presencia de calcio, induce la formación de fibrina. El sistema adhesivo de fibrina se ha venido empleando en los últimos 30 años, y su uso se ha asociado a una reducción significativa de la pérdida sanguínea en el período perioperatorio, de exposición a sangre alogénica, y de sangre transfundida.

En concreto, este producto está indicado en situaciones donde:

1. El paciente presenta un sistema de coagulación deficiente.
2. No es posible la aplicación de presión mecánica.
3. Tejidos difíciles de suturar (p.ej. el pulmón o el hígado).
4. Cuando es crítico una adecuada hemostasia (p.ej. sistema nervioso central).

19.2.10. Concentrados de Proteína C.

Está aprobado el empleo de proteína C derivada del plasma (*Ceprotrin*, Baxter) para el tratamiento (episodios tromboembólicos, púrpura *fulminans*) y profilaxis (cirugía, inicio de terapia con anti-vitaminas K o cuando ésta no es posible) de pacientes con deficiencia severa de este anticoagulante.

Estos concentrados derivados del plasma hay que diferenciarlos de la proteína C activada, de origen recombinante, que fue retirada voluntariamente del mercado en 2011 cuando un estudio demostró que su empleo no suponía beneficio alguno en la reducción de mortalidad en pacientes con sepsis y disfunción orgánica.¹⁴

19.2.11. Inhibidores de proteasas.

El plasma humano contiene una variedad de inhibidores de proteasas cuya función es inhibir o modular la activación de la coagulación, fibrinólisis, y el complemento, entre otras. Existen tres inhibidores de proteasas purificados del plasma humano que están disponibles comercialmente, y que tienen importantes aplicaciones clínicas.

19.2.11. 1. Concentrados de antitrombina.

La antitrombina es el principal inhibidor de la trombina y del Factor X activado, además de ejercer un efecto sobre los factores IX y XI. Tiene una alta afinidad por la heparina, lo que incrementa mucho su efecto. El concentrado de antitrombina es un derivado del plasma humano sometido a inactivación viral, existiendo también comercialmente disponibles preparaciones de antitrombina obtenidas por tecnología recombinante.

Los concentrados de antitrombina se administran en pacientes con deficiencias congénitas del anticoagulante con episodios tromboembólicos ya establecidos, o como profilaxis en el periodo peri-parto, o en cirugías. Aunque estos concentrados podrían ser potencialmente útiles en pacientes con coagulación intravascular diseminada no existen hasta el momento estudios lo suficientemente bien diseñados y robustos para poder establecer dicha recomendación.¹⁵

19.2.11.2. Inhibidor de C1-esterasa.

El inhibidor de C1-esterasa limita la actividad de C1-esterasa en la activación del complemento; una deficiencia de este factor se asocia con cuadros de edema angioneurótico hereditario. La transfusión de este agente, preparado a partir de plasmas humanos, está indicado en el tratamiento profiláctico de adolescentes y adultos con dicha deficiencias

19.2.11.3. Alfa-1-antitripsina.

Los concentrados de alfa-1-antitripsina a partir de plasma se emplean para tratar el defecto caracterizado por un riesgo elevado de enfisema, enfermedad hepática y paniculitis. Está indicado para la terapia de reemplazo de individuos con déficit congénito de esta enzima y enfisema panacinar.

19.3. CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS.

En general, para cualquier tipo de producto biológico, no es posible garantizar la ausencia completa de peligro de transmisión de patógenos. En los concentrados derivados del plasma, el riesgo viene representado por virus no encapsulados, como el Parvovirus, el Picornavirus, y el Circovirus.

En la actualidad, la mayoría de las empresas que producen este tipo de productos emplean técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para excluir la presencia del Parvovirus. Existe también preocupación acerca de la transmisión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. Aunque este peligro está presente, la aplicación de estrictas reglas de selección de donantes y sobre todo los procesos de fraccionamiento plasmático y subsecuente purificación son altamente efectivos en la eliminación de agentes infecciosos, incluyendo priones.

A este respecto, la reducción en el riesgo de contaminación, logrado con los métodos actuales de purificación, se estima que está entre 100.000 y más de 1.000. 000 de veces.¹⁶ No obstante, todos los pacientes con trastornos congénitos de la coagulación que requieran terapia de reemplazo deben ser vacunados contra el virus de la hepatitis B, con comprobación periódica del título de anticuerpos.

El desarrollo de aloanticuerpos dirigidos contra factores de coagulación exógenos empleados como terapia de reemplazo, que generalmente interfieren con su actividad coagulante (inhibidores), es hoy en día la complicación más seria del tratamiento de pacientes con deficiencias congénitas de factores de coagulación. Su aparición se asocia a un incremento en la morbimortalidad y a una disminución importante en la calidad de vida. En el caso de la hemofilia A son factores propios del individuo, como la raza, mutaciones sin sentido en el gen de *F8*, el genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad y polimorfismos en genes inmunoreguladores, lo que asociado al tratamiento condiciona el desarrollo de aloanticuerpos.¹⁷ En el caso de la hemofilia B y de la EvW tipo 3, en el momento actual el principal factor de riesgo de desarrollo de inhibidores es el tipo de mutación que condiciona la severidad de la enfermedad.

Como ya se ha comentado, en general no existe en el momento actual suficiente evidencia científica que apoye que el desarrollo de inhibidores se asocia a un

tipo de terapia determinada (derivados plasmáticos vs. factores recombinantes).

Aunque es poco frecuente, el empleo de CCP activados se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones tromboticas, incluyendo trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada e infarto de miocardio.

En ocasiones, se ha observado durante la infusión de estos productos, la aparición de fiebre, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, que pueden incluso evolucionar a shock alérgico (fundamentalmente pacientes con hemofilia B e inhibidores).

19.4. FUENTES ADICIONALES.

En pacientes con alteraciones congénitas de la coagulación deben emplearse concentrados de factores de coagulación aprobados por las agencias de medicamentos, ofreciendo al paciente la posibilidad de utilización de otros agentes en el contexto de ensayos clínicos.

Cuando esté clínicamente indicado, los enfermos con deficiencias moderadas deben ser tratados con agentes hemostáticos sintéticos (ácido tranexámico, DDAVP) para limitar la exposición a productos de reemplazo biológico (derivados del plasma y recombinantes).

19.5. BIBLIOGRAFÍA.

1. European Medicines Agency. Guideline on plasma derived medicinal products. Londres, Reino Unido: EMA; 2011.
2. World Health Organization. Annex 4. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report, Series No. 924. Ginebra, Suiza; 2004:150-224.
3. Klamroth R, Gröner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion* 2014; 54:1406-17.
4. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12:575-98.
5. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor

- VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1256-65
6. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011; 9:2229-34
 7. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12:575-98
 8. Laffa MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:453-65
 9. Haya S, Alonso C, Lancharro A, et al. Miniguías de tratamiento en coagulopatías congénitas. VIII Curso de Formación Continuada en Trombosis y Hemostasia organizado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Accesible en: <http://www.sets.es/images/cursos/2013/VIII-curso-trombosis-y-hemostasia/6-Miniguías-de-tratamiento-en-coagulopatías-congénitas.pdf>
 10. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:304-26
 11. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:15-20.
 12. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive care medicine* 1999; 25:1105-10
 13. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013;160:153-70
 14. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14; 3:CD004388.
 15. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155.
 16. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005; 89: 63-70.
 17. Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia* 2010; 16: 66-70.

Tabla I. Concentrados de Factor VIII y FIX derivados de plasma.

| Producto | Indicación | Contenido | Actividad específica (UI/mg de proteína total) | Inactivación viral |
|-----------------------------|--|--|--|--------------------------------------|
| Beriate P (CSL Behring) | <ul style="list-style-type: none"> Prevenición y tratamiento del sangrado en Hemofilia A | Factor VIII | 170 | Pasteurización |
| Octanate (Octapharma) | | Factor VIII, FvW | ≥ 100 | Solvente/ detergente+ calor seco |
| Haemoctin (Biotest AG) | <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores adquiridos para el Factor VIII con título Bethesda <5U/mL | Factor VIII, FvW | 103.5 | Solvente/ detergente+ calor seco |
| Wilate (Octapharma) | <ul style="list-style-type: none"> Prevenición y tratamiento del sangrado en Hemofilia A EvW cuando la desmopresina no es adecuada Deficiencia adquirida de Factor VIII | Factor VIII, FvW (FvW:CoR/ FVIII:C)=1.0 | > 100 | Solvente/ detergente+ calor seco |
| Fanhdí (Grifols) | | Albúmina, Factor VIII, FvW (FvW:CoR/ FVIII:C)=1.48 | ~ 100 | Solvente/ detergente+ calor seco |
| Haemate P (CSL Behring) | | Albúmina, Factor VIII, FvW (FvW:CoR/ FVIII:C)=2.4 | ~ 38 | Pasteurización |
| Factor IX Grifols (Grifols) | <ul style="list-style-type: none"> Prevenición y tratamiento del sangrado en Hemofilia B | Heparina, Factor IX | >210 | Solvente/ detergente+ nanofiltración |
| Mononine (CSL Behring) | | Factor IX | > 190 | Tiocianato de sodio+ ultrafiltración |
| Immunine (Baxter) | | Factor IX | ~ 100 | Detergente+ calor húmedo |
| Octanine (Octapharma) | | Heparina, Factor IX | ~> 100 | Solvente/ detergente+ nanofiltración |

FvW, Factor von Willebrand; FvW:CoR/FVIII:C, actividad de cofactor de ristocetina/Factor VIII coagulante

Tabla II. Concentrados de Complejo Protrombínico derivados de plasma

| Producto | Indicación | Contenido | Inactivación viral | Comentario |
|------------------------------------|---|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| FEIBA (Baxter) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hemofilia A o B con inhibidores ■ Fuera de indicación: Deficiencia adquirida de factores VIII, IX, y XII con título Bethesda >5U/mL | FII, FIX, FX, FVIIa | Calor húmedo+nanofiltración | Complejo protrombínico activado |
| PROTHROMPLEX IMMUNO TIM 4 (Baxter) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Deficiencias adquiridas o congénitas de factores II, VII, IX o X, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico ■ Fuera de indicación: Tratamiento de sangrado mayor de pacientes con inhibidores de factor Xa (rivaroxaban, apixaban) | FII, FIX, FX, FVII Antitrombina, citrato, protrombina | Detergente+ calor húmedo | Complejo protrombínico no activado |
| Beriplex (CSL Behring) | | FII, FIX, FX, FVII Proteína C, Proteína S | Pateurización+nanofiltración | |
| Octaplex (Octapharma) | | FII, FIX, FX, FVII Proteína C, Proteína S | Solvente/ detergente+nanofiltración | |

Tabla III. Concentrados de otros factores de coagulación derivados de plasma, distintos al VIII, IX y CCP

| Producto | Indicación | Contenido | Actividad específica (UI/mg de proteína total) | Inactivación viral |
|------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| RIASTAP (CSL Behring) | Defectos fibrinógeno | F1, albúmina | 1.7 mg/mg proteína | Pasteurización |
| Factor X P* (CSL Behring) | Deficiencia de Factor X | FX, FIX, antitrombina y albúmina | 4-60 | Pasteurización |
| Fibrogammin P* (CSL Behring) | Deficiencia de Factor XIII | FXIII, albúmina | 3.9-10.4 | Pasteurización |
| Hemoleven* (LFB) | Deficiencia de FXI | FXI, heparina, antitrombina, inhibidor C1 esterasa | 50-150 | Solvente/ detergente+ nanofiltración |
| Provertin-UM* (Baxter) | Deficiencia de FVII | FVII, heparina, antitrombina | >2 | Calor húmedo+ nanofiltración |
| Wilfactin* (LBF) | Enfermedad de Von Willebrand | FvW, albúmina, FVIII (<10U/100 FvW:CoR) | >50 | Solvente/ detergente+ nanofiltración |

*Gestión de medicamento en situación especial: medicamento extranjero

Tabla IV. Dosis recomendadas de FVIII y FIX para el tratamiento de hemofilia A y B.

| Condición Clínica | Hemofilia A (UI de FVIII/ kg) ¹ | Hemofilia B (UI de FIX/kg) ¹ | Días de tratamiento ² |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Hemartros o hematomas moderados | 20-30 | 40-60 | 1-2 |
| Hemartros o hematomas severos | 40-50 | 60-80 | 1-2 |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Tratamiento inicial ■ Mantenimiento | 20-30 | 30-60 | 5-7 |
| Hemorragia SNC o espinal | 50-100 | 50-100 | 1-7 |
| Hemorragia gastrointestinal | 20-30 | 20-40 | 8-21 |
| Garganta o cuello | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Tratamiento inicial ■ Mantenimiento | | | |
| Hemorragia renal | 20-30 | 30-40 | 5-7 |
| Lesión moderada cabeza | 30-50 | 40-60 | 2-5 |
| Lesión severa cabeza | 50-100 | 50-100 | |
| Cirugía mayor | 50-80 | 50-100 | 7-15 |
| Cirugía menor | 25-40 | 50-80 | 1-5 |

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central. ¹Es fundamental llevar a cabo una monitorización estrecha de respuesta clínica y de niveles valle de FVIII y de FIX antes de la siguiente infusión. Se suele precisar una determinación de los niveles post-infusión de los factores para asegurar que se ha producido la elevación esperada en dicho parámetro. ²La duración del tratamiento debe continuar hasta la completa resolución del cuadro. ³Sangrado con compromiso de vía aérea. ⁴Dosis preoperatoria. Se mantendrá el tratamiento durante 7-15 días para asegurara niveles plasmáticos de FVIII/FIX superiores a 40-50%. ⁵Dosis preoperatoria. Se mantendrá el tratamiento durante 1-5 días para asegurara niveles plasmáticos de FVIII/FIX superiores a 40-50%.

Tabla V. Tratamiento de sustitución de déficit de factores de coagulación diferentes a VIII y IX con derivados plasmáticos (5).

| Factor deficitario | Valor hemostático | Vida plasmática (horas) | Tratamiento de episodios hemorrágicos | Dosis |
|--------------------|-------------------|-------------------------|--|---|
| I | 50-100 mg/dL | 72 | Concentrados de fibrinógeno | <ul style="list-style-type: none"> 30-50 mg/kg/24h* |
| II | 20-30 UI/dL | 70 | CCP PFC | <ul style="list-style-type: none"> 10-25 UI/kg dosis inicial, luego si necesario unas 5-10 UI/kg/24 h 15-20 mL/kg + 10 mL/kg cada 24-48 h |
| V | 15-25 UI/dL | 35 | PFC Concentrado de plaquetas | <ul style="list-style-type: none"> PFC 10-15 mL/kg + 5 mL/kg cada 12 h Si compromiso vital |
| VII | 10-20 UI/dL | 6 | Concentrados de Factor VII | <ul style="list-style-type: none"> 30-40 UI/kg |
| X | 15-25 UI/dL | 40 | CCP PFC Factor X (IX-X). <i>Medicación extranjera</i> | <ul style="list-style-type: none"> 10-25 UI/kg/dosis inicial; luego, si necesario, unas 5-10 UI/kg/24 h 10-15 mL/kg + 5-10 mL cada 24-5-10 UI/kg cada 24 h 10-20 UI/kg |
| XI | 45 UI/dL | 48 | Concentrado de Factor XI. <i>Medicación extranjera</i> PFC | <ul style="list-style-type: none"> 15-30 UI/kg dosis inicial, luego si necesario unas 10-15 UI/kg/24 h 6-20 mL/kg/24 h |
| XIII | 5-10 UI/dL | 7-10 | Concentrado de Factor XIII. <i>Medicación extranjera</i> PFC | <ul style="list-style-type: none"> 20-25 UI/kg 2-3 mL/kg |
| V y VIII | 30-80 UI/dL | 36 y 10 | Factor VIII +/- PFC | <ul style="list-style-type: none"> Dependiendo de deficiencia mantener Factor VIII > 50 UI/dL y Factor V > 20 UI/dL |

*. La dosis inicial dependerá de la gravedad de la hemorragia: en hemorragias moderadas se debe alcanzar valores plasmáticos en torno a 50 mg/dL; con dosis única puede ser suficiente. En graves, en torno a 100 mg/dL. En estos casos, monitorizamos y solemos poner un tercio de la dosis del primer día cada 24 horas. CCP, concentrados del complejo protrombínico; PFC, plasma fresco congelado.



SECCIÓN 20. ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA.1

20.1. ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA NO FARMACOLÓGICAS.

20.1.1. Terapia restrictiva en pacientes no sangrantes.

- a) En pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, **sin** afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central.
- Se **recomienda** la terapia transfusional restrictiva para mantener cifras de hemoglobina (Hb) entre 70 y 90 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional (1A).
- b) En pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, **con** afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central.
- Se **recomienda** la terapia transfusional restrictiva para mantener cifras de Hb entre 80 y 100 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional (1A).

20.1.2. Donación preoperatoria de sangre autóloga.

- a) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor.
- **No se recomienda** el uso rutinario de la donación preoperatoria de sangre autóloga para reducir la tasa transfusional, en procedimientos que requieran generalmente ≤ 2 U/paciente (1B).
 - Se **recomienda** el uso de la donación preoperatoria de sangre autóloga para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía ortopédica mayor, que requieran generalmente ≥ 3 U/paciente, preferentemente con tratamiento coadyuvante con hierro y/o eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) (1C).
- b) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardiaca electiva.
- Se **sugiere** el uso de la donación preoperatoria de sangre autóloga para reducir la tasa transfusional, en procedimientos electivos de cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea (CEC) en adultos (2B).

- c) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía oncológica.
- Se **sugiere** el uso de la donación preoperatoria de sangre autóloga para reducir la tasa transfusional en pacientes sometidos a cirugía para la resección de neoplasias sólidas (2B).

20.1.3. Hemodilución aguda normovolémica.

- a) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor.
- **No se recomienda** el uso rutinario de la hemodilución aguda normovolémica como técnica única de ahorro de sangre, dada su escasa eficacia para disminuir la tasa transfusional (1B).

20.1.4. Recuperación perioperatoria de sangre autóloga.

- a) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica consistente en artroplastia de rodilla y cadera.
- Se **recomienda** el uso de la recuperación perioperatoria, con sangre lavada o filtrada, para disminuir la tasa transfusional (1B).
- b) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía de columna.
- Se **recomienda** el uso de la recuperación perioperatoria, dentro de un programa multimodal, para reducir la tasa transfusional en pacientes de cirugía ortopédica para la corrección de la escoliosis o cirugía degenerativa vertebral compleja (> 3 niveles) (1C).
- c) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca.
- Se **recomienda** el uso de la recuperación perioperatoria para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía cardíaca con CEC (1B).
- d) En pacientes que van a ser sometidos a cirugía vascular mayor.
- Se **recomienda** el uso de la recuperación intraoperatoria para disminuir la tasa transfusional en cirugía vascular para la reparación de aneurismas aórticos abdominales (1B).
- e) En pacientes que van a ser sometidos a otras cirugías.

- Se **sugiere** el uso de la recuperación intraoperatoria de sangre, lavada, filtrada y/o irradiada para disminuir la tasa transfusional en intervenciones de cirugía tumoral hepática o urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico (2C).

20.2. ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA.

20.2.1. Para disminuir el sangrado.

a) Indicación del concentrado de complejo protrombínico (CCP).

- En pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K con hemorragia activa o que precisen de un procedimiento quirúrgico urgente, se **sugiere** la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (2A).
- En pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K con hemorragia intracraneal, se **recomienda** la administración de CCP para disminuir el sangrado (1C).
- En pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K, con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda, se **sugiere** la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (2C).
- En pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que precisan revertir de forma inmediata la anticoagulación, se **sugiere** que el tratamiento con CCP es mejor que la administración de plasma fresco congelado (PFC) y que el factor VII recombinante activado (rFVIIa) para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (2C).

b) Indicación del fibrinógeno.

- En pacientes con traumatismos sangrantes, se **recomienda** la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1C).
- En pacientes quirúrgicos, se **sugiere** la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y la tasa transfusional (2B).

c) Indicación de antifibrinolíticos.

- En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, se **sugiere** el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (2A).
- En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, **no se recomienda** la administración de ácido ϵ - aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1B).
- En pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se **recomienda** el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1A).
- En pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se **recomienda** el tratamiento con ácido ϵ - aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1B).
- En pacientes sometidos a cirugía hepática, se **recomienda** el tratamiento de ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1B).
- En pacientes sometidos a cirugía ginecológica o urológica, se **sugiere** el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (2A).
- En pacientes politraumatizados con hemorragia significativa, se **recomienda** el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1B).
- En pacientes con hemorragia gastrointestinal, se **sugiere** la administración de ácido tranexámico para disminuir las pérdidas de sangre y mejorar el resultado clínico (2A).

d) Indicación de desmopresina (DDAVP).

- En pacientes sometidos a cirugía electiva **sin** enfermedad de von Willebrand, **no se recomienda** el tratamiento con DDAVP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (1A).

e) Indicación del factor VII activado recombinante (rFVIIa).

- En pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia quirúrgica y soporte hemoterápico, se **sugiere** el uso de rFVIIa para el tratamiento de la hemorragia grave refractaria (2C).

20.2.2. Para incrementar la eritropoyesis.

a) Indicación de tratamiento con hierro oral.

- En pacientes que van a ser sometidos a cirugía de cáncer de colon u ortopédica, se **sugiere** el tratamiento preoperatorio con hierro oral para mejorar el nivel prequirúrgico de Hb y reducir la tasa transfusional (2B).
- En pacientes quirúrgicos, **no se recomienda** el tratamiento postoperatorio con hierro oral para mejorar el nivel postoperatorio de la Hb y disminuir la tasa transfusional (1B).

b) Indicación de tratamiento con hierro endovenoso (ev).

- En pacientes quirúrgicos anémicos, se **sugiere** el tratamiento preoperatorio con hierro ev para mejorar los niveles de Hb y reducir la tasa transfusional (2B).
- En pacientes quirúrgicos con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave, se **sugiere** el tratamiento perioperatorio con hierro ev para reducir la tasa transfusional (2B).
- En pacientes quirúrgicos, se **sugiere** el tratamiento postoperatorio de hierro ev para mejorar los niveles de Hb y reducir la tasa transfusional (2C).
- En pacientes con anemia posparto moderada o grave, se **recomienda** el tratamiento con hierro ev para la corrección de la anemia y la disminución de la tasa transfusional (1B).
- En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se **recomienda** el tratamiento con hierro ev para la corrección de la anemia y la ferropenia, y reducir la tasa transfusional (1B).
- Se **recomienda** el tratamiento con hierro ev, como coadyuvante del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE), para la corrección de la anemia inducida por quimioterapia y mejorar la tasa transfusional (1A).

c) Indicación de eritropoyetina (rHuEPO).

- En pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica programada, se **recomienda** la administración preoperatoria o perioperatoria de rHuEPO para reducir la tasa transfusional, siempre que la anemia sea moderada (Hb entre 10 y 13 g/dL), y el riesgo de sangrado lo sea también (1A).
- En pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor, se **sugiere** la administración de rHuEPO para reducir la tasa transfusional (2A).
- **No se recomienda** el uso de rHuEPO para tratar la anemia y reducir la tasa transfusional en pacientes críticos que no tengan una indicación previa, con la posible excepción de aquellos con traumatismos, especialmente con traumatismo craneoencefálico grave (1A).

20.2.3. Para incrementar el transporte de oxígeno.

a) Cristaloides y coloides.

- En pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre, se **recomienda** el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional (1C).
- En pacientes con pérdidas graves de sangre, se **recomienda** el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional (1C).
- En pacientes con sangrado crítico, se **sugiere** el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides), seguido de la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, para disminuir la tasa transfusional (2B).

b) Indicaciones de perfluorocarbonados y hemoglobinas modificadas.

- En el momento actual, **no es posible hacer ninguna recomendación** relacionada con el uso de perfluorocarbonados como alternativa a la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sangrantes y/o con necesidad de transfusión de sangre alogénica (0).

- En el momento actual, **no es posible hacer ninguna recomendación** relacionada con el uso de hemoglobinas modificadas como alternativa a la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sangrantes y/o con necesidad de transfusión de sangre alogénica (0).

20.3. FUENTES ADICIONALES.

Esta sección de la Guía se basa enteramente en el Documento Sevilla 2013, que establece las recomendaciones y sugerencias de las alternativas a la transfusión de sangre alogénica de acuerdo con la metodología GRADE, si el lector desea más información al respecto puede consultar el texto íntegro en la publicación:

1. Leal-Noval S R, Muñoz M, Asuero M et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2013; 60(5):263.e1-263.e25.



SECCIÓN 21: Complicaciones de la transfusión

21.1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente la transfusión de componentes sanguíneos es muy segura, aunque no está exenta de producir efectos adversos (Tabla I). Estos se clasifican según la cronología de su aparición en complicaciones agudas y retardadas.¹

Tabla I. Principales efectos adversos de la transfusión

Tabla I. Principales efectos adversos de la transfusión

Complicaciones agudas

- De origen inmunológico:
- Reacción hemolítica aguda
- Reacción febril no hemolítica
- Reacción alérgica
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)
- Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata
- De origen no inmunológico:
- Contaminación bacteriana
- Sobrecarga circulatoria
- Disnea asociada a la transfusión
- Hemólisis no inmune
- Reacciones hipotensivas

Complicaciones retardadas

- De origen inmunológico:
- Reacción hemolítica retardada
- Aloinmunización frente antígenos eritrocitarios
- Púrpura postransfusional
- Enfermedad injerto contra el huésped postransfusional (EICH-T)
- De origen no inmunológico:
- Transmisión de agentes infecciosos
- Hemosiderosis transfusional
- Transmisión de priones (variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)
- Formación de inhibidores

El equipo asistencial de cualquier servicio clínico debe saber detectar los signos y síntomas de una posible reacción a la transfusión.¹ Su reconocimiento y tratamiento inmediato debería incorporarse en los procedimientos operativos estándares de transfusión.²

Recomendaciones

- Se **recomienda** que si un paciente presenta síntomas o signos durante una transfusión se proceda inicialmente de la siguiente forma (1C):²
 1. Interrumpir la transfusión.
 2. Mantener la vía endovenosa.
 3. Evaluar los signos vitales del paciente: asegurar vía aérea, respiración y circulación; medir las constantes vitales (pulso, tensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno).
 4. Realizar una inspección visual del componente sanguíneo que se estaba transfundiendo.
 5. Revisar los datos de identificación del paciente, su grupo sanguíneo y la etiqueta de compatibilidad del componente sanguíneo.
- Se **sugiere** realizar, en todas las reacciones transfusionales moderadas y graves, un hemograma completo, pruebas de función renal y hepática y una determinación de hemoglobina en orina (2C).²
- El tratamiento de las reacciones graves no debe retrasarse hasta obtener los resultados de las pruebas de laboratorio (1C).²
- Se **recomienda** que todos los efectos adversos relacionados con la transfusión se comuniquen a los organismos reguladores y de Hemovigilancia, además de ser estudiados y analizados por los propios miembros del Centro Sanitario donde ha tenido lugar el incidente (1C).²

21.1. COMPLICACIONES AGUDAS.

Las complicaciones agudas aparecen durante la transfusión o dentro de las primeras 24 horas. Las principales reacciones agudas que revisten gravedad son las resaltadas en rojo en la Tabla I. El diagrama de flujo muestra cómo reconocer una reacción aguda transfusional y la conducta a seguir ante ella (Figura 1).¹

Síntomas / signos de una reacción aguda: Fiebre, escalofríos, taquicardia, hiper- o hipotensión, shock, exantema, urticaria, dolor torácico, muscular, óseo o abdominal, náuseas, sensación de malestar general, taquipnea, disnea y/o distress respiratorio.

Parar la transfusión, Mantener la vía endovenosa y avisar al médico

- Medir constantes vitales (temperatura, pulso, tensión arterial, respiración, y saturación arterial de O₂).
- Comprobar la identidad del receptor y los detalles de la unidad y de la compatibilidad de la misma (etiqueta).

Reacción transfusional Febril no-hemolítica:

- Si la temperatura aumenta entre 1 y 2°C, las constantes se mantienen estables y el paciente está bien, dar acetaminofén.
- Reiniciar la infusión a un ritmo más lento y observar al paciente con frecuencia.

Fiebre moderada

Reacción con únicamente fiebre moderada o rash urticariforme

Urticaria

Reacción Alérgica moderada:

- Administrar Clorfenamina 10 mg ev lento y reiniciar la transfusión a ritmo más lento y observar al paciente con frecuencia.

Incompatibilidad ABO:

- Parar la transfusión,
- Mantener una vía ev e iniciar infusión ev de suero fisiológico
- Informar inmediatamente al Servicio de Transfusión/ al laboratorio de transfusiones y enviar muestra de sangre, la unidad y el equipo de transfusión.
- Monitorizar y mantener la diuresis a > 100 mL/h.
- Furosemida si la diuresis disminuye o existe anuria.
- Si desarrolla CID, tratar con los componentes sanguíneos adecuados.

SI

Sospecha de incompatibilidad ABO

NO

Reacción Alérgica Grave:

- Broncoespasmo, angioedema, dolor abdominal, hipotensión:
- Parar la transfusión, mantener vía venosa
- Retirar la unidad y el equipo de transfusión
- Remitir al Servicio de Transfusión la unidad, junto como las otras unidades que ya hayan sido infundidas
- Enviar muestra de sangre al Servicio de Transfusión o al laboratorio de transfusiones
- Administrar Clorfeniramina 10 mg ev lento.
- Iniciar Oxigenoterapia O₂.
- Broncodilatador: Salbutamol en nebulizador.
- Si hipotensión severa: administrar adrenalina sc o intramuscular (0,5 mL de 1/1000 IM) equivalente a 0,5mg IM.
- Posiblemente, para en las próximas transfusiones, el paciente necesitará componentes sanguíneos lavados.

SI

Reacción alérgica grave

NO

Reacción Hemolítica/Infección bacteriana en la unidad:

- Parar la transfusión
- Retirar la unidad y el equipo de transfusión y remitir al Servicio de Transfusión, así como las otras unidades que ya hayan sido infundidas.
- Cursar hemocultivos, y muestras para análisis (hemograma, bioquímica, estudio coagulación, urianálisis) y Servicio de Transfusión (recomprobación grupo sanguíneo, pruebas compatibilidad).
- Monitorizar diuresis.
- Iniciar antibióticoterapia de amplio espectro.
- Iniciar O₂ y fluidoterapia.
- Consultar UCI y Hematología.

SI

Otras reacciones hemolíticas o contaminación bacteriana

NO

PVC Elevada

Disnea aguda/ hipotensión
Monitorizar Gasometría
Medir PVC / presión capilar pulmonar

PVC normal

LPART (TRALI):

- Clínica de insuficiencia respiratoria aguda con fiebre y escalofríos.
- Parar la transfusión.
- Dar O₂.
- Tratar como en el Sdre. Distress respiratorio agudo, ventilación asistida si la hipoxia lo indica.

Sobrecarga Circulatoria

- O₂ y furosemida 40-80 mg ev.

21.1.1. Complicaciones de origen inmunológico.

21.1.1.1. Reacción transfusional hemolítica aguda:

Es el efecto adverso más grave asociado a la transfusión.

a) Clínica: dolor torácico o lumbar, taquicardia, disnea, escalofríos, fiebre, sangrado e incluso shock. Los pacientes inconscientes pueden presentar hipotensión y una coagulación intravascular diseminada (CID). Las alteraciones analíticas incluyen hemoglobinemia, hemoglobinuria, aumento de la bilirrubina sérica, prueba de antiglobulina directa (o test de Coombs directo) positiva y alteración de las pruebas de coagulación.¹

b) Causas:¹

- Incompatibilidad ABO (frecuencia 1/6.000 - 20.000 unidades transfundidas).
- Errores de identificación en cualquiera de las fases de la cadena transfusional (frecuencia 1/100.000 - 500.000 unidades transfundidas). Debido a:
 - Identificación incorrecta del paciente en la solicitud.
 - Identificación errónea de la muestra pre-transfusional.
 - Equivocación en la toma de la muestra pre-transfusional.
 - Error de transcripción.
 - Error técnico en el Servicio de Transfusión.
 - Confusión en la distribución del componente sanguíneo.
 - Confusión en la administración del componente sanguíneo, al no seguir el protocolo de identificación del receptor.

c) Tratamiento:

- Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
- Mantener la vía endovenosa e infusión de soluciones cristaloides.
- Considerar el soporte inotrópico si se prolonga la hipotensión.

- Cursar hemocultivos del contenido de la unidad transfundida.
- Informar al Servicio de Transfusión.
- Consultar urgentemente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Si presenta CID se tratará con plasma u otros derivados plasmáticos, heparina, y si fuera preciso, plaquetas.

d) Profilaxis:

- Los sistemas de identificación inequívoca del paciente, como las **pulseras identificativas**, han demostrado ser muy eficaces en la prevención de los errores de administración de componentes y de extracción de muestras pre-transfusionales.³
- La **formación** y la capacitación del personal involucrado en el proceso de transfusión es esencial en la prevención de los errores. Actualmente se aboga por la puesta en marcha de programas de formación integrales que incluyan a todos los profesionales que participan en el proceso transfusional: médicos, enfermeras, técnicos, auxiliares, celadores, etc.⁴
- Las **listas de comprobación** (check-list) son una herramienta muy útil para revisar los pasos imprescindibles que garantizan una correcta identificación del paciente/muestra/componente sanguíneo y prescripción antes de la transfusión.⁴
- Los **dispositivos electrónicos** de identificación automática pueden contribuir a disminuir la incidencia de los errores de identificación, siempre y cuando sean adecuadamente usados por el personal y no se ignoren sus mensajes de alerta.^{4,5}

21.1.1.2. Reacción transfusional febril no hemolítica:

Es el efecto adverso más frecuente asociado a la transfusión.

- a) Clínica: fiebre (aumento de temperatura corporal superior a 1°C), escalofríos y/o tiritonas tras 30-60 minutos del inicio de la transfusión. No suele haber hipotensión ni shock.

- b) Causas: presencia de citocinas en el producto transfundido, liberadas por los leucocitos o las plaquetas, principalmente durante el periodo de almacenamiento.¹ También podría deberse a la presencia de anticuerpos antileucocitarios en el plasma del receptor.
- c) Tratamiento:
- Parar o disminuir la velocidad de infusión de la transfusión.
 - Los pacientes con reacciones febriles leves pueden ser tratados con acetaminofén oral (500-1.000 mg en adultos) (2C) o anti-inflamatorios no esteroideos.

Recomendaciones

- Se **sugiere** continuar la transfusión, siempre que el paciente reciba el tratamiento adecuado y se realice monitorización directa de su evolución, en el caso de reacciones febriles leves (fiebre > 38°C y aumento de la temperatura entre 1 y 2°C) y/o prurito o erupción, pero sin otros signos clínicos asociados (2B).²
- Se **recomienda**, en el caso de que los síntomas febriles sean de gravedad moderada, que las unidades sean devueltas al laboratorio para realizar análisis adicionales, cultivar y repetir las pruebas de compatibilidad. Asimismo se debe contactar inmediatamente con el Centro de Transfusión para evaluar la retirada de los componentes procedentes de la misma donación (1C).²
- Se **sugiere** administrar premedicación con acetaminofén oral una hora antes del inicio de la transfusión, si las reacciones febriles son recurrentes. Si a pesar de estas medidas, persisten las reacciones febriles se debe realizar una prueba con componentes sanguíneos lavados (2C).²

21.1.1.3. Reacción alérgica transfusional:

- a) Clínica: Los pacientes pueden presentar diversas manifestaciones clínicas:
- **Leves y moderadas** (frecuencia 1%): manifestaciones cutáneas localizadas (habones, eritema, prurito, etc.).

- **Anafilácticas:** muy graves y poco frecuentes. Los síntomas y signos pueden incluir disnea, dolor torácico, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hipotensión, broncoespasmo, edema laríngeo y periorbital.

b) Tratamiento:

- Leves: Se **sugiere** disminuir la velocidad de la transfusión y administrar un antihistamínico (2C).²
- Severas y anafilácticas:
 - Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
 - Se **recomienda** administrar adrenalina IM 0,5 mL de 1:1.000 (500 mcg); puede repetirse una segunda dosis a los 5 minutos. En los pacientes trombocitopénicos o con coagulopatías también debe administrarse adrenalina IM (1A).²
 - Soporte cardiorrespiratorio apropiado y administrar:²
 - Solución de cristaloides 500–1.000 mL.
 - Clorfenamina 10 mg IM o infusión lenta e.v.
 - Hidrocortisona 200 mg IM o infusión lenta e.v.
 - Broncodilatadores si continúa con asma o estridor.

Recomendaciones

- Se **sugiere** la medición de los niveles de IgA y la determinación de los anticuerpos anti-IgA en los pacientes con reacciones alérgicas moderadas o graves (2C).²
- Se **recomienda** que los pacientes con deficiencia de IgA confirmada y un historial de reacciones transfusionales, sean transfundidos con componentes procedentes de donantes con deficiencia de IgA (como primera elección) o con concentrados de hematíes lavados (como segunda elección), si el tiempo lo permite (1C).²
- De acuerdo a lo establecido en la Guía Alemana de Transfusión,⁶ tras reacciones anafilácticas severas en pacientes con déficit de IgA confirmado y con anticuerpos anti-IgA, puede estar indicada la

transfusión de concentrados de hematíes y de plaquetas lavados. Las transfusiones de plasma en estos pacientes deben realizarse con plasma de donantes con deficiencia de IgA.

- Se **sugiere** que los pacientes con una deficiencia de IgA conocida (IgA <0,07 g/L) y sin antecedentes de reacciones transfusionales deben ser evaluados de forma individual, teniendo en cuenta la urgencia de la transfusión, la indicación de pruebas de determinación IgA, la previsión de transfusiones posteriores y los antecedentes de alergia/anafilaxia. La mayoría pueden recibir componentes sanguíneos estándar sin problemas, pero la consulta del caso con un especialista en Medicina Transfusional o un inmunólogo es aconsejable, si el tiempo lo permite (2C).²
- En pacientes sin déficit de IgA, con reacciones alérgicas moderadas o severas recurrentes las opciones para la transfusión incluyen:
- En el caso de una transfusión urgente y si no se dispone del componente sanguíneo adecuado (p.ej. hematíes o plaquetas lavados), se **sugiere** la realización de una transfusión con componentes estándar y el tratamiento profiláctico con un antihistamínico en una área clínica con equipos de reanimación y bajo supervisión directa (2C).²
- En caso contrario, se sugiere la transfusión de hematíes o plaquetas lavados (2C).²
- En algunos países, se sugiere el uso de plasma tratado con solvente-detergente en los pacientes que precisen un recambio plasmático y que han presentado reacciones alérgicas recurrentes (2B).²

21.1.1.4. Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART):

- a) Clínica: el paciente puede presentar escalofríos, fiebre, cianosis, hipotensión, insuficiencia respiratoria, después de la transfusión de un volumen de componente sanguíneo que habitualmente no produce hipervolemia. Generalmente aparece entre 2 y 6 horas del inicio de la transfusión.
- b) Causas: anticuerpos del donante presentes en el plasma del componente sanguíneo que reaccionan con los antígenos presentes en los leucocitos del receptor, causando un edema alveolar e intersticial a nivel de la microcirculación pulmonar.

Suele ser difícil el diagnóstico diferencial entre la LPART (en inglés, *Transfusion-related acute lung injury, TRALI*) y otras causas de edema pulmonar, como la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (en inglés, *Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO*) (Tabla II).²

Tabla II. Diagnóstico diferencial entre LPART y sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión.

| Hallazgos | LPART | Sobrecarga circulatoria |
|------------------------------|---|---|
| Factores de riesgo | Paciente anciano Insuficiencia renal aguda Sepsis Enfermedades hematológicas malignas Ventilación mecánica Transfusión masiva Alcoholismo Shock Enfermedad hepática grave Cirugía de columna Cirugía hepática Balance positivo de líquidos | Ancianos Recién nacidos Insuficiencia renal Embarazo Insuficiencia cardiaca |
| Tipo de componente implicado | Todos, pero con mayor frecuencia plasma y plaquetas | Todos |
| Comienzo | Dentro de las 6 horas del inicio de la transfusión, habitualmente en las 2 horas siguientes al inicio | Dentro de las 6 horas del inicio de la transfusión. |
| Cuadro Clínico | Disnea Hipoxia Signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax Hipotensión (habitualmente) No ingurgitación de vena yugular interna Fiebre | Disnea Hipoxia Signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax Hipertensión(habitualmente) Ingurgitación de vena yugular interna No suele haber fiebre |
| Ecocardiograma | Normal Función ventricular izquierda normal, aunque si está alterada no puede descartarse LPART | Normal o Anormal Normal o disminuida la función ventricular izquierda |

| Hallazgos | LPART | Sobrecarga circulatoria |
|--|---|-------------------------|
| Presión de oclusión de la arteria pulmonar | Baja | Aumentada |
| Hemograma | Puede haber leucopenia y trombocitopenia, seguida de una leucocitosis | No cambios específicos |
| Respuesta a sobrecarga de fluidos | Puede empeorar (ya que es un factor de riesgo) | Empeoramiento |
| Péptido natriurético | Normal (si no se acompaña de sobrecarga) | Elevado |
| Respuesta a diuréticos | Empeoramiento | Mejoría |
| AAS | Efectividad probada en modelos animales | No probado |

c) Tratamiento:

- Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
- Ingreso en UCI con soporte cardiorrespiratorio. La mayoría suelen precisar intubación endotraqueal y asistencia respiratoria.
- No están indicados los diuréticos y el uso de corticoides es controvertido.
- Notificación urgente al Servicio de Transfusión y al Centro de Transfusión, para el estudio de los donantes implicados con la finalidad de retirar todos los productos procedentes de la misma donación.

c) Profilaxis:

- En casi todos los sistemas de Hemovigilancia se ha constatado que el plasma es el componente sanguíneo que conlleva mayor riesgo, particularmente el plasma procedente de mujeres, por la mayor probabilidad de que posean anticuerpos anti-leucocitarios. Algunos países han puesto en práctica la estrategia de **transfundir plasma preferentemente de hombre**, con la consiguiente reducción de casos de LPART.⁷

21.1.1.5. Aloimmunización con destrucción plaquetar inmediata:

- a) Clínica: normalmente ninguna. Ocasionalmente presentan escalofríos e hipertermia al transfundir plaquetas incompatibles.
- b) Causas: la existencia de anticuerpos anti-HLA y/o anti-antígenos plaquetarios específicos (*Human Platelet Antigen, HPA*) causados por transfusiones o embarazos previos.
- c) Tratamiento:
 - Sintomático si lo precisa.
 - Transfusión de plaquetas HLA y/o HPA compatibles.

21.1.2. Complicaciones de origen no inmunológico.

21.1.2.1. Contaminación bacteriana:

- a) Clínica: si un paciente desarrolla síntomas febriles sostenidos o signos de gravedad moderada (temperatura $\geq 39^{\circ}$ C o un aumento de $>2^{\circ}$ C y/o síntomas sistémicos como escalofríos, mialgias, náuseas o vómitos) durante o inmediatamente después de la transfusión, se debe considerar como posible causa la contaminación bacteriana o una reacción hemolítica (1C).²
- b) Causas: los gérmenes suelen proceder de la flora saprófita existente en la zona de venopunción de la piel del donante o, menos frecuentemente estar presentes en la circulación sanguínea del donante en el momento de la donación.
- c) Tratamiento:
 - Interrumpir la transfusión.
 - Iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro, tratamiento sintomático y de soporte cardiovascular, si precisa.
 - Iniciar el estudio microbiológico completo (muestras del paciente, componente transfundido, equipo de transfusión, etc.).
 - Notificación urgente al Servicio de Transfusión y al Centro de Transfusión, para el estudio de los donantes implicados con la finalidad de retirar todos los productos procedentes de la misma donación.

21.1.2.2. Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión:

- a) Clínica: sintomatología propia de una insuficiencia cardíaca congestiva (tos no productiva, disnea, taquipnea, cefalea, taquicardia, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar).
- b) Causas: grandes volúmenes de transfusión o infusión demasiado rápida, en ancianos, niños, o pacientes con la función cardíaca, respiratoria o renal comprometida.
- c) Tratamiento:
- Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
 - Sentar al paciente.
 - Administración de oxígeno y diuréticos.
- c) Profilaxis:
- En las siguientes transfusiones, la velocidad de infusión deberá ser más lenta y pueden administrarse diuréticos.
 - El uso de alícuotas o productos de volumen reducido ha sido a menudo citado por autores como una estrategia para el manejo de pacientes en riesgo de sobrecarga cardíaca. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y controlados que permitan recomendar o desaconsejar el uso de esta estrategia.⁸
 - La mayoría de los pacientes que presentan sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión son niños o ancianos o tienen antecedentes de patología cardiovascular, respiratoria o renal. Por ello, se **recomienda** revisar con atención la historia clínica del paciente antes de prescribir una transfusión, prestando especial atención al peso y al balance hídrico.⁹
 - En el informe del año 2013 del Sistema de Hemovigilancia Británico (*Serious Hazards of Transfusion*, SHOT) se **recomienda** no transfundir necesariamente dos unidades de hematíes sin antes revisar la historia clínica del paciente y descartar factores de riesgo para desarrollar sobrecarga cardíaca (*"Do not give two without review"*).¹⁰

- También es aconsejable proporcionar información por escrito sobre los posibles síntomas asociados a las complicaciones de la transfusión, así como un teléfono de contacto del hospital a todos aquellos pacientes que vayan a ser transfundidos de forma ambulatoria (p. ej. aquellos pacientes que se transfunden en el hospital de día y después se marchan a su domicilio). Ello podría ayudar al paciente a identificar los síntomas de sobrecarga o de cualquier otra complicación y a buscar asistencia sanitaria inmediatamente.¹⁰

21.1.2.3. Disnea asociada a la transfusión:

Esta entidad fue acuñada por la Red Internacional de Hemovigilancia en el 2011 (*International Haemovigilancia Network, IHN*), y fue definida como un síndrome de distress respiratorio agudo que ocurre en las 24 horas siguientes al inicio de la transfusión, y que no reúne los criterios de LPART, sobrecarga circulatoria o reacción alérgica. Además, el distress respiratorio debe ser la característica fundamental del cuadro y no debe ser achacable a ninguna otra patología que padezca el paciente.^{2,11}

21.1.2.4. Hemólisis no inmune:¹

- a) Clínica: ninguna, excepto en el caso de una contaminación bacteriana, donde suele presentar hemoglobinuria, hemoglobinemia y un aumento de la bilirrubina sérica.
- b) Causas: puede deberse a una hemólisis mecánica (válvulas cardíacas o circulación extracorpórea), la administración de medicación por la vía de transfusión, infusión de soluciones hipotónicas, el calentamiento excesivo de los hematíes previo a la transfusión, etc.
- c) Tratamiento:
 - Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
 - Investigar la causa de la hemólisis.

21.1.1.5. Reacciones hipotensivas:¹

- a) Clínica: cuadro de hipotensión sistólica y/o diastólica agudo al inicio de la transfusión. Suele acompañarse de disnea y/o hipoxemia.

También puede asociarse a manifestaciones alérgicas como urticaria, prurito o eritema facial.

- b) Causas: relacionadas con la formación de citocinas (generalmente bradikinina) durante la filtración de componentes sanguíneos celulares.
- c) Tratamiento:
 - Interrumpir la transfusión **inmediatamente**.
 - Si no revierte, fluidoterapia e incluso administración de aminas vasoactivas.

21.2. COMPLICACIONES RETARDADAS.

Las complicaciones retardadas aparecen después de las 24 horas del inicio de la transfusión.

21.2.1. Complicaciones retardadas de origen inmunológico.

21.2.1.1. Reacción hemolítica retardada:

- a) Clínica: el paciente puede presentar febrícula, anemia, ictericia, elevación de la LDH o bilirrubina, prueba de antiglobulina directa (o test de Coombs directo) positiva y escrutinio de anticuerpos irregulares positivo.
- b) Causas: puede producirse por una inmunización primaria (formación de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios semanas después de la transfusión) o una respuesta anamnésica a una inmunización previa (días después de la transfusión).
- c) Tratamiento:
 - Tratamiento sintomático y monitorización del paciente.

21.2.1.2. Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios:

- a) Clínica: No se asocia ninguna.
- b) Tratamiento: Deberá tenerse en cuenta que para posteriores transfusiones de hematíes, las pruebas de compatibilidad se realizarán con componentes sanguíneos carentes del antígeno contra el que va dirigido el anticuerpo.

21.2.1.3. Púrpura postransfusional (PPT):

- a) Clínica: instauración brusca de una trombocitopenia (el recuento plaquetar puede llegar hasta 10.000/mL) con tendencia a la diátesis hemorrágica (púrpura petequiral) en la semana posterior a la transfusión de cualquier componente sanguíneo.
- b) Causas: se produce una brusca respuesta anamnésica dirigida frente a antígenos plaquetarios, generalmente frente al HPA-1a. Casi siempre se trata de mujeres múltiparas de mediana o avanzada edad con una historia de inmunización previa inducida por embarazos o por transfusión.
- c) Tratamiento:
- Tratamiento sintomático de la trombocitopenia.
 - El tratamiento con gammaglobulinas endovenosas se ha mostrado eficaz (G e.v. 1 g/kg en 1 ó 2 dosis).⁶
 - En pacientes con PPT secundaria a anticuerpos anti-HPA-1a, las plaquetas HPA-1a positivas son habitualmente destruidas rápidamente y pudiendo causar reacciones febriles o anafilactoides. Las plaquetas HPA-1a negativas parecen ser el componente de elección. Sin embargo, se ha puesto en duda la eficacia de las transfusiones de plaquetas HPA-1a negativas, en pacientes con PPT causada por anticuerpos anti-HPA-1a.¹² Algunos autores han demostrado el escaso rendimiento de la transfusión de plaquetas HPA-1a negativas en estos pacientes.¹²⁻¹³

21.2.1.4. Enfermedad de injerto contra huésped asociado a la transfusión (EICH-T):

- a) Clínica: fiebre, erupción cutánea (desde un eritema maculopapular hasta eritrodermia generalizada), náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones de la función hepática (colestasis) y pancitopenia. Suele iniciarse entre 10 y 15 días después de la transfusión.
- b) Causas: ocurre por la infusión de linfocitos T viables del donante, a través de la transfusión de componentes sanguíneos, a pacientes con una inmunosupresión severa o a receptores inmunocompetentes que comparten

algún haplotipo HLA con el donante. Dichos linfocitos transfundidos injertan y proliferan, atacando diversos órganos y tejidos del receptor (piel, intestino, hígado, bazo y médula ósea), siendo ésta una complicación fatal.

c) Tratamiento:

- Tratamiento sintomático.¹⁴

d) Profilaxis:

- Transfusión de componentes celulares sometidos a irradiación gamma.³
- Se **recomienda** comunicar todos los casos de EICH-T al sistema de Hemovigilancia. También se **recomienda** notificar todos los casos de errores en la administración de componentes que hayan implicado la transfusión de componentes no irradiados a pacientes de alto riesgo, aunque no haya habido complicaciones (1B).¹⁵

21.2.2. Complicaciones retardadas de origen no inmunológico

21.2.2.1. Hemosiderosis inducida por la transfusión:

En pacientes que requieren transfusiones de concentrados de hematíes de manera continuada y durante largos períodos de tiempo, se produce un acúmulo de hierro y puede desarrollarse una hemosiderosis. Después de la transfusión de aproximadamente 100 concentrados de hematíes transfundidos es esperable que se produzca una hemosiderosis. En general, a partir de la transfusión de 20 concentrados de hematíes hay un riesgo considerable de hemosiderosis secundaria.

a) Clínica: se produce un acúmulo de hierro en el corazón, hígado y otros órganos. La determinación periódica del nivel de ferritina sérica, permite realizar un seguimiento preciso del hierro acumulado.

b) Tratamiento:

- Al contrario de los pacientes con hemocromatosis hereditaria, la sangría terapéutica para retirar el exceso de hierro no es el tratamiento de elección en pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a terapia transfusional. A menos que los pacientes hayan sido sometidos a

trasplante de progenitores hematopoyéticos o hayan completado un tratamiento con quimioterapia. Si las transfusiones continúan, los pacientes deben ser tratados con fármacos quelantes del hierro, capaces de secuestrar el exceso de hierro y permitir su excreción.¹²

- Por lo tanto, el tratamiento preventivo de elección de la hemosiderosis inducida por transfusión, son los quelantes del hierro.^{6, 12}

21.2.2.2. Transmisión de priones: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ):⁶

Como consecuencia de la epidemia de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) que comenzó en 1985, en el año 1995 se detectaron en el Reino Unido los primeros casos de una nueva forma de la enfermedad en humanos denominada variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ), transmitida a través de la ingesta de carne de vacuno con EEB. En 1998, la Unión Europea propuso a sus miembros llevar a cabo una vigilancia epidemiológica de la enfermedad y considerarla de declaración obligatoria.

Mientras que la enfermedad esporádica clásica de Creutzfeldt-Jakob probablemente no es transmisible a través de la sangre, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) sí puede serlo. De hecho, se han descrito cuatro casos en el Reino Unido hasta el verano de 2007, en los que una probable transmisión de priones de vECJ se produjo a través de transfusiones de sangre, y en tres de los casos, se desarrolló una enfermedad mortal posterior.

21.2.2.3. Transmisión de agentes infecciosos por la transfusión:

En base a las recomendaciones y la normativa actual establecida por el Real Decreto 1088/2005, cada donación debe ser sometida a los análisis preventivos para la detección de agentes infecciosos, que incluye la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y la sífilis. La prevalencia de las enfermedades de escrutinio obligatorio en la población general son del 1% para el VHC, de 0,3% para el VIH y de 0,8% para el VHB.¹⁶

Según los datos del Grupo de Enfermedades Transmisibles por Transfusión¹⁶ de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS),

los valores del riesgo residual estimado se reflejan en la Tabla III. Pertenecen al periodo 2000-2012, referidos a 5.214.3030 donaciones y suponen el 97% de las donaciones registradas en España durante dicho periodo. El riesgo estimado de transmisión del VHC es 0,19 por millón de donaciones (1/5.260.000), el de VIH-1 es 1,9 por millón de donaciones (1/526.000), y es aún más alto para el VHB, de 7,8 por millón de donaciones (1/128.000). Con respecto a este virus hay que considerar la hepatitis B oculta (HBO), siendo la prevalencia de 1 por 28.000 donaciones. Alrededor de un 3% de las donaciones efectuadas por estos donantes podrían transmitir el VHB (Tabla III).

En España, la infección por VHC postransfusional es muy rara; la probabilidad de transmisión por transfusión del VHB sigue siendo muy alta; y la probabilidad de transmisión de VIH por transfusión es injustificablemente alta. Por lo tanto, a pesar de las pruebas realizadas de serología y de detección vírica genómica a cada donación, todavía existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través de la transfusión.

Tabla III. Riesgo residual de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión en España, durante el periodo 2000 a 2012.

| Tabla III. Riesgo residual de transmisión de enfermedades infecciosas. España periodo 2000 - 2012 |
|--|
| VHC: 1/5.260.000 donaciones VIH-1: 1/526.000 donaciones VHB: 1/128.000 donaciones |

21.2.2.4. Formación de inhibidores

La formación de inhibidores puede ocurrir en pacientes con deficiencia de factores de la coagulación que son tratados con factores plasmáticos o recombinantes.

Nota aclaratoria: Esta complicación es tratada en detalle en la Sección 19 de esta guía: Factores de la Coagulación.

21.3. BIBLIOGRAFÍA.

1. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 4ª edición, SETS 2010.
2. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by BCSH Blood Transfusion Task Force. 2012. Accesible en: http://www.bcsghguidelines.com/documents/ATR_final_version_to_pdf.pdf
3. Dzik WH, Murphy MF, Andrews G, et al. An international study of the performance of sample collection from patients. *Vox Sang.* 2003; 85:40-47.
4. Bolton-Maggs P.H. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. *Transfus Med.* 2014; 24(4):197-203.
5. Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, et al. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang.* 2009; 97:240-6.
6. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 2009. Accesible en: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf
7. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *British Journal of Haematology* 2013; 163:303-314.
8. Andrzejewski C, Casey M, Popovsky M. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 2013; 53:3037-3047.
9. Piccin A, Cronin M, Brady R et al. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion* 2014 Dec 18. doi: 10.1111/trf.12965. [Epub ahead of print]
10. Annual SHOT Report 2013. Accesible en: <http://www.shotuk.org/shot-reports/report-summary-supplement-2013/>
11. Badami K, Joliffe E, Stephens M. Transfusion-associated dyspnoea – shadow or substance?. *Vox Sang.* 2015 Apr 8. doi: 10.1111/vox.12262. [Epub ahead of print]
12. Simon TL, Snyder EL, Solheim BG, Stowell CP, Strauss RG, Petrides M (ed.). Rossi´s Principles of Transfusion Medicine. 4th Edition. AABB Press 2009.
13. Win N, Matthey F, Slater GP. Blood components-transfusion support in post-transfusion purpura due to HPA-1a immunization. *Vox Sang* 1996; 71:191-3.
14. Juji T, Nishimura M, Tadokoro K. Treatment of post transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl.2):277-9.
15. Treleaven J, Gennery A., Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology

blood transfusion task force. British Journal of Haematology 2011. Accesible en: http://www.bcshguidelines.com/documents/irrad_bcsh_072010.pdf,

16. Álvarez do Barrio, M. Situación actual y previsión de riesgos infecciosos asociados a la transfusión (s-3-3). Abstract Book. 25 Congreso Anual de la SETS. Blood Transfusion 2014; 12 (Suppl 5): s913-14.

SECCIÓN 22: HEMOVIGILANCIA

22.1. INTRODUCCIÓN

La Hemovigilancia es el conjunto de procedimientos organizados de vigilancia relativos a los efectos y reacciones adversas o inesperadas que pueden producirse a lo largo de toda la cadena transfusional, desde la extracción de sangre y componentes sanguíneos hasta el seguimiento de los receptores, todo ello con el objetivo de prevenir y tratar su aparición o recurrencia (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Objetivos fundamentales de la Hemovigilancia.

1. Conocer las reacciones y efectos adversos de la transfusión (pacientes, donantes, componentes sanguíneos), su prevalencia y las causas responsables de los mismos.
2. Conocer, en cada momento, la parte o las partes de la cadena transfusional más vulnerables.
3. Introducir las acciones correctoras y preventivas pertinentes.
4. Disponer de un documento de referencia, respetado por nuestras autoridades sanitarias que contribuya a establecer periódicamente una política racional de asignación de recursos (económicos, técnicos y humanos) de acuerdo con las necesidades reales detectadas por el programa de Hemovigilancia.

Figura 1. El ámbito de la Hemovigilancia.



El término Hemovigilancia fue utilizado, por vez primera, en Francia en 1991, en analogía al término ya existente de "farmacovigilancia". Deriva del vocablo griego "hema" (sangre) y del vocablo latino "vigilans" (vigilancia). La creciente preocupación por las enfermedades transmisibles por transfusión, a finales de los años ochenta, llevó a Francia a la creación de unos comités de transfusión encargados de tutelar el proceso de la transfusión y la seguridad transfusional. Estos comités sentaron las bases sobre las que, tres años más tarde, en 1994, se produjo la creación del primer sistema estatal de Hemovigilancia (<http://afssaps.sante.fr>). Se trataba de un sistema gubernamental concebido como una auténtica red transfusional en la que más de 2000 profesionales con distintos niveles de responsabilidad participaban para asegurar la notificación de carácter obligatorio de todos los efectos adversos de la transfusión.

Dos años después, en 1996, fue creado en el Reino Unido el sistema de Hemovigilancia que conocemos como SHOT (Serious Hazards of Transfusion) (<http://www.shotuk.org>). A diferencia del sistema francés, el sistema SHOT apostó por un modelo no gubernamental patrocinado por los colegios profesionales y las sociedades científicas, por una estructura mucho más sencilla e, inicialmente, por la notificación voluntaria de las reacciones y efectos adversos graves de la transfusión. Aunque diferentes en su estructura y objetivos, ambos sistemas se convirtieron en un referente para los países que posteriormente, y de forma gradual, fueron implementando un sistema de Hemovigilancia.

La aparición de la Directiva 2002/98/CE que fija las normas de calidad y seguridad de la sangre y de los componentes sanguíneos y, muy especialmente, la aparición de la Directiva 2005/61/CE, también llamada coloquialmente Directiva de Hemovigilancia, que regula la notificación de las reacciones y efectos adversos de la transfusión, así como la trazabilidad de los componentes sanguíneos, han sido dos elementos clave para impulsar el desarrollo de la Hemovigilancia y acelerar la creación de programas de Hemovigilancia en los países miembros de la Unión Europea (UE). El cambio más sobresaliente introducido por ambas directivas es la obligatoriedad de disponer de un sistema de Hemovigilancia en todos los países de la UE, y el carácter obligatorio de las notificaciones.

Gracias a este impulso legal, a finales de 2007, los países con mayor tiempo de permanencia en la UE (Francia, Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Luxemburgo, Bélgica, Austria, Suecia, Holanda, Grecia, Portugal, España e Italia), junto a otros de incorporación más reciente, ya disponían de un sistema de Hemovigilancia (Tabla 2). En el momento actual, todos los países, hasta un total de 27, ya han implementado en alguna medida su propio sistema de Hemovigilancia, pero todavía está por completar el proceso de armonización de los diferentes sistemas, de manera que toda la información obtenida por los países de la UE refleje objetivamente el estatus de la calidad y de la seguridad de la sangre y de los componentes sanguíneos en Europa.

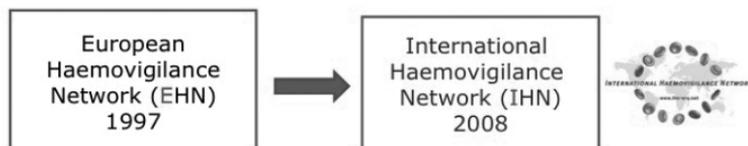
Tabla 2. Año de inicio oficial de la Hemovigilancia en los países europeos con mayor antigüedad en la Unión Europea.

| | |
|-------------|------|
| Francia | 1994 |
| Reino Unido | 1996 |
| Dinamarca | 1998 |
| Alemania | 1999 |
| Finlandia | 1999 |
| Irlanda | 1999 |
| Luxemburgo | 1999 |
| Bélgica | 2002 |
| Austria | 2003 |
| Suecia | 2003 |
| Holanda | 2003 |
| España | 2004 |
| Portugal | 2005 |
| Grecia | 2005 |
| Italia | 2007 |

Un elemento que también ha contribuido a difundir la cultura de la Hemovigilancia en Europa, y a homologar la labor desarrollada por los diferentes países, ha sido el trabajo realizado por la Red Europea de Hemovigilancia (EHN, European Haemovigilance Network) y, actualmente,

Red Internacional de Hemovigilancia (IHN) (<http://www.ihn-org.net>). Creada en 1997 por iniciativa de los profesionales interesados en esta temática, la IHN ha sido hasta la entrada en vigor de la Directiva 2005/61/CE, la organización europea aglutinante de toda la información generada por los distintos sistemas de Hemovigilancia. Los objetivos perseguidos por la IHN han sido promover el desarrollo de la Hemovigilancia, centralizar las notificaciones urgentes, conseguir la homogeneización progresiva de los diferentes programas e intercambiar experiencias entre los países miembros a través de una reunión anual de carácter itinerante (Figura 2). Con el cambio de denominación, en 2009 se dio entrada oficial a países que hasta entonces participaban e intervenían en calidad de miembros asociados, como es el caso de Canadá, Japón, Australia y Estados Unidos. En el año 2011, en el curso de la reunión anual celebrada en Ámsterdam se adoptó la imagen de un león descansando como el símbolo de la moderna Hemovigilancia, ya que este animal permanece siempre atento a cuanto acontece a su alrededor, duerme poco e, incluso, cuando lo hace, sus ojos permanecen abiertos (Figura 3)

Figura 2. Objetivos de la Internacional Haemovigilance Network (IHN), antes European haemovigilance Network (EHN)



- Registrar y analizar las reacciones y efectos adversos en pacientes y donantes.
- Gestionar las "Alertas" transfusionales.
- Elaborar las "Definiciones de las complicaciones de la transfusión y de la donación de sangre".
- Colaborar con el "Working Party de Hemovigilancia" de la ISBT.
- Organizar el "Seminario Internacional de Hemovigilancia": 16 ediciones.

Figura 3. El león como símbolo de la Hemovigilancia.



Imagen procedente de la edición ilustrada del libro "Idea principis christiano politici" de Saavedra (Bruselas, 1649).

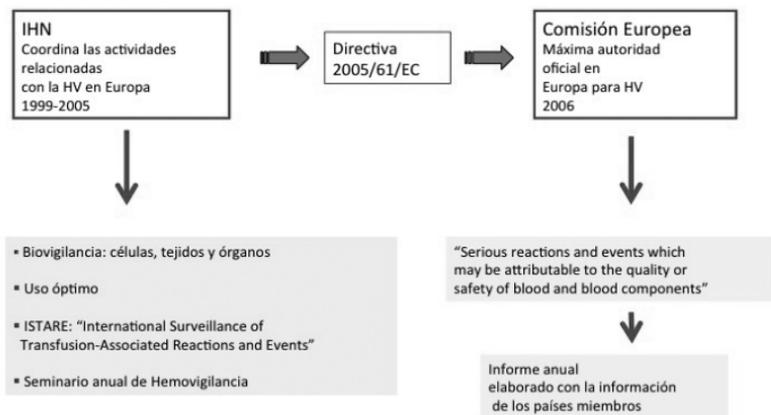
Una de las aportaciones más relevantes de la IHN, en colaboración con el Working Party en Hemovigilancia de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, International Society of Blood Transfusion) ha sido la estandarización de las definiciones de las reacciones y efectos adversos de la transfusión, y las complicaciones de la donación. Las definiciones de las reacciones y efectos adversos de la transfusión pueden consultarse en la dirección www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf. Estas definiciones llevan incorporada una nueva estrategia para la evaluación del grado de gravedad y del grado de imputabilidad de las reacciones y efectos adversos observados. Las complicaciones de la donación de sangre fueron aprobadas por la IHN y la ISBT en 2008 y, acaban de ser actualizadas en 2014. El documento que las recoge ("Standard for surveillance of complications related to blood donation") puede ser consultado en la página web de ambos organismos (www.ISBT-web.org/www.ihn-org.net).

Finalmente, la estandarización de las definiciones en torno a las incidencias que pueden producirse durante el procesamiento de la sangre, la preparación y el suministro de los componentes sanguíneos, han sido asumidas por la propia Comisión Europea (CE), ya que este tipo de incidentes que están alineados con lo que podemos considerar la "calidad y la seguridad de

los componentes sanguíneos”, son competencia legal y exclusiva de esta Comisión. Un comité de expertos de distintos países, constituido a tal efecto, trabaja periódicamente en la redacción de un documento que intenta expresar de forma inequívoca el tipo de reacciones y efectos adversos ligados a la calidad y a la seguridad de los componentes sanguíneos que deben notificarse. La mayoría de estas incidencias son detectadas a tiempo, impidiendo que la transfusión se haga efectiva, por lo que suelen agruparse como casi incidentes o incidentes sin efecto.

Aunque la máxima autoridad en Europa para la Hemovigilancia es la CE, la IHN sigue ejerciendo funciones de coordinación y, además, ha creado un registro de reacciones y efectos adversos de la transfusión al que, progresivamente y de forma voluntaria, van incorporándose los diferentes países europeos (ISTARE: “International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events”) (Figura 4).

Figura 4. Distribución de tareas entre la International Haemovigilance Network (IHN) y la Comisión Europea.



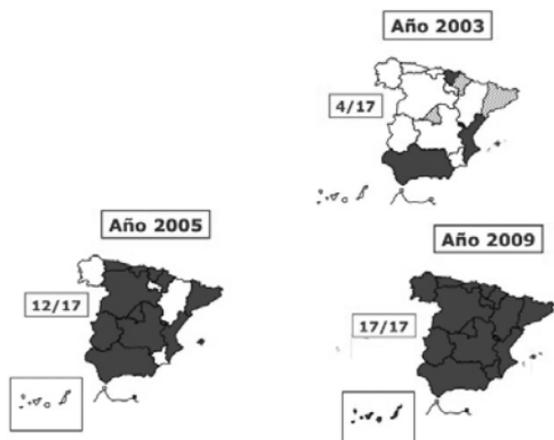
En el contexto de esta Guía de transfusión se incide de forma exclusiva en los efectos y reacciones adversas que se producen en el tramo final de la cadena transfusional, dentro del ámbito hospitalario y, más concretamente, en la cabecera del paciente.

22.2. EL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA EN ESPAÑA

En España hizo falta que las 17 comunidades autónomas (CCAA), que tienen transferidas las competencias sanitarias desde el gobierno central, implementaran su propio sistema de Hemovigilancia para poder hablar de un sistema estatal de Hemovigilancia, que no es más que la suma de los distintos programas autonómicos de Hemovigilancia.

En 1998, el Ministerio de Sanidad español, como autoridad estatal competente en Europa, creó un grupo de trabajo de Hemovigilancia constituido por siete especialistas en medicina transfusional. Los objetivos de este grupo fueron el diseño de un modelo de programa de Hemovigilancia adaptado a las características territoriales y administrativas de nuestro país y la elaboración de los documentos de trabajo necesarios para la notificación de efectos adversos. En ambos casos se trataba de impulsar el desarrollo de la Hemovigilancia en España y de proponer a las CCAAs ambas herramientas, como punto de partida. El trabajo realizado por el grupo, incluyendo una amplia difusión de la utilidad e interés de los sistemas de Hemovigilancia, favoreció la creación en 2003 de los primeros sistemas de Hemovigilancia autonómicos que, felizmente, adoptaron los documentos de trabajo proporcionados por el Ministerio.

En 2004, con la finalidad de seguir promoviendo desde todos los ámbitos posibles la creación de sistemas de Hemovigilancia en las comunidades que todavía no disponían de él, el Ministerio de Sanidad estableció un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española de Medicina Transfusional (SETS) y la Asociación Española de Hematología (AEHH), de tres años de duración. La intervención de las sociedades científicas impulsó la creación de nuevos sistemas de Hemovigilancia en nuestras comunidades e imprimió un sello de interés científico a esta actividad. Durante este periodo se creó el sistema estatal de Hemovigilancia y se presentó en Europa (6th European Haemovigilance Seminar, Zürich, Switzerland, 2004) el primer informe sobre Hemovigilancia en España. No obstante, aunque 2004 es considerado oficialmente como el año de implantación de un sistema de Hemovigilancia en España, hubo que esperar hasta 2009 para poder completar la red de Hemovigilancia en nuestro país (Figura 5).

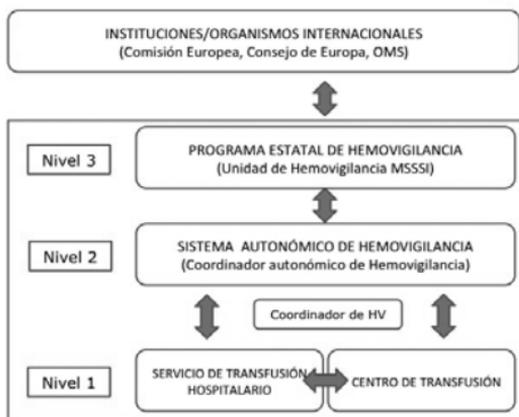


El Real Decreto 1088/2005 es la normativa estatal que recoge la transposición de la Directiva Europea 2002/98/CE y, posteriormente, la Orden SCO/322/2007 recoge la transposición de la Directiva Europea 2005/61/CE dedicada a la temática de Hemovigilancia. Al igual que en el resto de países europeos esta normativa también resultó decisiva para avanzar en la implantación y desarrollo de un sistema estatal de Hemovigilancia.

22.2.1. Estructura del sistema estatal de Hemovigilancia

Actualmente, el sistema estatal de Hemovigilancia está organizado en tres niveles (Figura 6):

- 1) Local. Constituido por los centros y los servicios hospitalarios de transfusión donde existe un responsable de Hemovigilancia encargado de la notificación al registro autonómico;
- 2) Autonómico. Liderado por un coordinador de Hemovigilancia responsable de la colección y análisis de las reacciones e incidentes. Cada comunidad autónoma elabora su propio informe anual e informa a la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad;



- 3) Estatal. Representado por la Unidad de Hemovigilancia que elabora un informe anual de ámbito estatal a partir de la información aportada por las CCAAs. La Unidad trabaja de forma coordinada con los responsables autonómicos y convoca periódicamente reuniones con los mismos en aras de mantener la máxima homogeneidad posible en las definiciones de las reacciones y efectos adversos, en el tratamiento de la información y en el diseño de las recomendaciones y de las medidas correctoras que el análisis de la información aconseja en cada momento. Por otra parte, la normativa vigente obliga a España, como miembro de la UE, a la notificación anual de las reacciones y efectos adversos graves a la CE. Esta acción también es realizada por la Unidad de Hemovigilancia que, además, colabora con otras instituciones y organismos internacionales (Consejo de Europa, OMS, IHN).

22.2.2. Documentación

Actualmente, la Hemovigilancia española abarca a toda la cadena transfusional y se registran las reacciones y los errores (incidentes y casi incidentes o incidentes sin efecto) de la transfusión, las complicaciones de la donación, y los efectos adversos ligados a la calidad y a la seguridad de los componentes sanguíneos.

Las reacciones y los errores de la transfusión se notifican con arreglo a los formularios de:

- reacción febril,
- reacción alérgica,
- reacción hemolítica,
- edema pulmonar cardiogénico,
- lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (LPA-RT),
- púrpura postransfusional (PPT),
- enfermedad del injerto contra el huésped relacionada con transfusión, (EICH-RT),
- hemosiderosis,
- infección vírica transmitida por transfusión,
- infección parasitaria transmitida por transfusión,
- infección bacteriana transmitida por transfusión,
- errores en la administración de componentes sanguíneos,
- casi incidentes.

Hoy en día, la Hemovigilancia en España, constituye una herramienta totalmente integrada en el conjunto de actividades desarrolladas por los Centros y Servicios hospitalarios de transfusión que contribuye a asegurar la calidad y la seguridad transfusional.

22.2.3. Información adicional

La notificación de cualquier efecto adverso de la transfusión sanguínea debe acompañarse del grado de gravedad y del grado de imputabilidad.

Gravedad

La gravedad de las reacciones transfusionales se expresa con arreglo a la siguiente escala de grados de gravedad:

- (0): Ausencia de signos y síntomas.
- (1): Signos inmediatos sin riesgo vital para el paciente y resolución total de la complicación.
- (2): Signos inmediatos con riesgo vital.
- (3): Morbilidad de larga duración.
- (4): Muerte del paciente.
- (NC): No constan datos relativos a la gravedad, o no se han podido recabar.

Imputabilidad

Es la probabilidad de que una reacción en el paciente pueda atribuirse a la transfusión de un determinado componente sanguíneo. Debe establecerse el grado de relación existente entre el efecto adverso observado y el componente transfundido con arreglo a una escala de grados de imputabilidad:

- (0): "Sin relación". El efecto adverso observado está aparentemente relacionado con la transfusión, pero hay evidencia de que el componente no es el responsable.
- (1): "Posible". El efecto adverso observado está aparentemente relacionado con la transfusión, pero podría ser, o no, debido a otra causa distinta a la transfusión.
- (2): "Probable". El efecto adverso observado no parece explicable por otra causa distinta a la transfusión.
- (3): "Seguro". Se ha probado que el efecto adverso observado se debe o puede ser muy probablemente debido a la transfusión.
- (NC): "No consta". No constan datos relativos a la imputabilidad en la notificación, o no se han podido recabar.
- (NE): "No evaluable". Los datos son insuficientes para evaluar la imputabilidad.

22.2.4. La trazabilidad de los componentes sanguíneos

Los sistemas de Hemovigilancia deben garantizar la trazabilidad total de los componentes sanguíneos. Se entiende por Trazabilidad, la capacidad para identificar al receptor de cada componente sanguíneo y, a la inversa, a todos los donantes que han intervenido en la transfusión de un determinado paciente. La trazabilidad no queda garantizada por el hecho de conocer el destinatario teórico de un componente sanguíneo, sino que se requiere la confirmación en el punto de destino conforme el paciente ha sido finalmente transfundido con el componente previsto para él. Igualmente, en el caso de que el paciente sufra algún tipo de complicación, ésta debe ser registrada y notificada de inmediato al Servicio de transfusión.

En definitiva, la Hemovigilancia exige que la información relativa al acto transfusional y a las posibles incidencias que pudieran producirse durante el mismo, se comuniquen sistemáticamente al Servicio de transfusión. Y, aún más, que el Servicio de transfusión esté informado del destino final de cada componente sanguíneo.

22.2.5. La notificación urgente o alerta rápida

Un aspecto de interés adicional de los sistemas de HV es la "alerta rápida". Se trata del circuito a seguir para la comunicación urgente de aquellos efectos o reacciones indeseables que puedan afectar a más de un donante o receptor, a fin de actuar, en cada caso, con la máxima celeridad y eficacia. Un ejemplo paradigmático de la necesidad de emplear este circuito corresponde a los casos de receptores que han adquirido una infección supuestamente transmitida por un componente sanguíneo que nos obliga a localizar con urgencia a los restantes receptores, o a aquellos componentes sanguíneos que todavía no se hubieran transfundido. En otro contexto, los problemas, probados o potenciales, asociados a los materiales, reactivos y equipos empleados en el procesamiento de los componentes sanguíneos también podrían ser motivo de una alerta rápida que permitiera la rápida difusión de esta información a los Centros que pudieran estar utilizando los mismos equipos y, así, proceder a la retirada provisional de los mismos.

22.2.6. Componentes sanguíneos distribuidos o componentes sanguíneos transfundidos

Actualmente se recomienda que los servicios de transfusión establezcan la estrategia adecuada que les permita conocer de forma inequívoca el número de componentes sanguíneos transfundidos, de tal manera que el cálculo de las tasas de incidencia de las diferentes complicaciones pueda efectuarse empleando este dato como denominador. Esta información resulta compleja de obtener y muchos países siguen expresando sus tasas en base a los componentes distribuidos. El reto sigue siendo disponer del número de componentes transfundidos, de otro modo las tasas de los diferentes países no son totalmente comparables, como tampoco lo son las posibles conclusiones que deben ayudarnos a establecer las medidas correctoras y/o preventivas más adecuadas.

22.2.7. Medidas correctoras y preventivas

Además de implementar las medidas correctoras y preventivas que el sistema de Hemovigilancia autonómico, estatal o europeo vaya dictando, cada Centro y cada Servicio de transfusión debe establecer las suyas propias, de manera que la notificación del efecto adverso o de la reacción adversa observada conduzca a la instauración de una medida inmediata de carácter corrector o preventivo.

Se recomienda que las medidas correctoras o preventivas adoptadas queden registradas junto al formulario correspondiente y que, regularmente, se lleve a cabo un seguimiento y análisis de su grado de cumplimiento y eficacia.

Los comités hospitalarios de transfusión pueden y deben desempeñar un papel muy importante como dinamizadores del programa e impulsores de las medidas correctoras y preventivas adoptadas. Tienen la capacidad de elaborar medidas correctoras y recomendaciones de acuerdo con la información local generada por el sistema de Hemovigilancia. Suya es también la responsabilidad de auditar el cumplimiento de las medidas implementadas y de evaluar el grado de eficacia.

22.3. ELEMENTOS NECESARIOS PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA

22.3.1. El sistema de HV debe diseñarse con arreglo a las características sanitarias, organizativas, geográficas e institucionales propias de cada país.

La situación de España en este sentido es muy ilustrativa, ya que la división territorial y administrativa de nuestro país en 17 CCAA, con competencias sanitarias transferidas desde el gobierno central, obligó a diseñar un programa estatal que había de surgir de la suma de los diferentes programas autonómicos, a fin de respetar esta peculiaridad política. Las sociedades científicas pueden jugar un papel muy importante aportando la neutralidad, la base científica y el consenso necesario para facilitar la creación y/o el avance de la Hemovigilancia en cada país.

22.3.2. Debe existir una estrecha cooperación entre los diferentes elementos participantes.

Los Centros de transfusión, allá donde estén creados, los Bancos de sangre o Servicios de transfusión hospitalarios y los múltiples usuarios de la transfusión (médicos prescriptores, enfermeras y técnicos responsables de la transfusión de los pacientes) deben comprometerse y colaborar en el desarrollo de la Hemovigilancia. Sin esta cooperación y complicidad es muy difícil que la cultura de Hemovigilancia arraigue en el entorno sanitario. Debe entenderse que el proyecto Hemovigilancia es un proyecto común que ha de beneficiar a nuestros pacientes y donantes. Solo una estrecha colaboración hace posible que las notificaciones se realicen de forma sistemática, que se investiguen en detalle las causas de todos aquellos incidentes cuya recurrencia queremos impedir, y que se disponga de los datos suficientes que nos permitan analizar el grado de imputabilidad real entre la transfusión y la reacción o el efecto adverso observado. Por esta razón, es indispensable que en cada uno de los puntos clave del proceso exista una persona responsable de la Hemovigilancia, comenzando por los responsables en el Centro de producción de los componentes y en el Servicio hospitalario de transfusión.

22.3.3. Manual de Hemovigilancia.

Debe incluir las definiciones de las reacciones y efectos adversos de la transfusión, las complicaciones de la donación y de cuantos aspectos de la cadena transfusional quieran ser vigilados. Este manual garantiza un grado de homogeneidad en los criterios diagnósticos de las diversas complicaciones susceptibles de notificación y, por ende, de los resultados del análisis de la información. El manual debe ser difundido no sólo entre los profesionales de los Centros y Servicios de transfusión, sino también entre médicos prescriptores, técnicos y personal de enfermería.

22.3.4. Los Comités hospitalarios de transfusión.

Tal como se ha comentado, su papel es fundamental como dinamizadores del programa e impulsores de las medidas correctoras y preventivas adoptadas. No resulta creíble hablar de la existencia de un sistema de Hemovigilancia hospitalario sin la existencia, en paralelo, de un Comité de transfusión activo que se reúna un mínimo de 3 ó 4 veces por año.

22.3.5. Procedimientos de trabajo y Guías de uso e indicación de la transfusión de componentes sanguíneos.

No se concibe la implementación de un sistema de Hemovigilancia sin la elaboración y revisión regular de los procedimientos y protocolos de trabajo. Estos documentos deben estar al alcance de todo el personal involucrado en cada proceso y ser conocidos y consensuados por todos.

Igualmente, se recomienda que cada hospital disponga de una "Guía de uso e indicación de componentes sanguíneos", de manera que los criterios empleados para indicar la transfusión de componentes sanguíneos vengan avalados por la Guía de consenso entre los diferentes profesionales involucrados en la transfusión de sangre y componentes sanguíneos.

22.3.6. La confidencialidad y el anonimato de los centros remitentes.

Todos los participantes en el programa deben tener la seguridad de que la información suministrada no podrá ser utilizada para una acción legal o de tipo disciplinario. El objetivo de la Hemovigilancia es conocer cuáles son los riesgos de la transfusión sanguínea a lo largo de toda la cadena

transfusional para poder introducir medidas correctoras o preventivas allí donde la cadena se muestra más vulnerable. No existe intención fiscalizadora y, menos aún, punitiva. Es fundamental que los profesionales confíen en la absoluta confidencialidad del sistema, especialmente en relación con los errores transfusionales. Las desviaciones y los errores deben ser analizados, exclusivamente, en el entorno donde se han producido. El sistema de Hemovigilancia no es responsable de este ejercicio que no está entre sus atribuciones, por lo que no puede ni debe aportar otra información que no sea la genérica o global recogida en el informe de Hemovigilancia.

22.3.7. Informe anual.

La información una vez analizada y sistematizada debe retornar a los notificadores en forma de un informe anual que incluya las recomendaciones y medidas correctoras o preventivas más pertinentes. La eficacia de estas medidas debe ser examinada regularmente o, como mínimo, evaluada en los informes sucesivos. Los resultados del informe deben instar a la elaboración de guías, protocolos o procedimientos de trabajo que contribuyan a aumentar la calidad de la transfusión.

Este informe anual debe tener la máxima difusión posible llegando a los médicos prescriptores, al personal técnico y de enfermería, a las direcciones hospitalarias y a las autoridades sanitarias responsables de la Hemoterapia.

22.4. LOS RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA SEGÚN LOS PROGRAMAS DE HEMOVIGILANCIA Y MEDIDAS CORRECTORAS IMPLEMENTADAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

Desde los primeros informes anuales de Hemovigilancia emitidos por Francia y el Reino Unido se evidenció que los riesgos actuales de la transfusión sanguínea están asociados principalmente a las reacciones transfusionales de mecanismo inmune y a los errores en la administración de los componentes sanguíneos (EAC). En el primer grupo, la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPA-AT), denominada TRALI (*transfusion related acute lung injury*) por los anglosajones, se ha impuesto como una de las reacciones transfusionales más graves, con tasas de morbilidad y mortalidad muy elevadas en todos los países. En el grupo de EAC se ha

comprobado que la deficiente, insuficiente o negligente identificación de los pacientes en el momento de la extracción de las muestras y/o en el de administración del componente constituye la principal causa de error. Estos errores se asocian a reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad del grupo ABO que pueden tener, en muchos casos, un desenlace fatal. Lejos de la percepción ciudadana del riesgo, todavía ligada a las enfermedades transmisibles por transfusión, año tras año, los informes de Hemovigilancia vienen demostrando que las complicaciones más graves y frecuentes de la transfusión sanguínea se producen en el último tramo de la cadena transfusional, en el ámbito hospitalario y, más concretamente, en torno a la cabecera del paciente.

El programa inglés SHOT, coincidiendo con el décimo aniversario de la creación del sistema de Hemovigilancia, revisó algunos de los resultados obtenidos tras la implementación de diferentes medidas destinadas a reducir o evitar las principales reacciones y efectos adversos de la transfusión:

1. En el caso de los EAC, el Reino Unido exige desde el año 2004 que el personal que transfunde disponga de un certificado oficial que acredite su competencia tras realizar un curso de formación y capacitación para la administración de sangre y componentes sanguíneos que incluye las nociones necesarias para efectuar de forma segura la extracción de las muestras y la administración de los componentes sanguíneos.

Otra medida de suma importancia ha sido la introducción de la figura del "transfusion officer" (en España, la enfermera/o de Hemovigilancia) en todos los hospitales. Esta figura es un referente para todo el personal que debe transfundir sangre ante cualquier problema o duda en relación con el acto transfusional. Su papel se ha ido ampliando en el curso del tiempo y, actualmente, es muy diverso: formación y capacitación del personal de nueva incorporación, redacción de procedimientos, difusión de los mismos, auditoria de su cumplimiento, trazabilidad total de los componentes sanguíneos, Hemovigilancia y uso adecuado de los componentes sanguíneos.

El uso de listas de verificación ("check-list") del cumplimiento de cada uno de los pasos que se compone el acto transfusional también ha sido una recomendación constante en el curso de los años y, aún hoy, se

considera uno de los elementos más eficaces y eficientes para prevenir los errores de administración de componentes sanguíneos.

2. Por otra parte, los errores de identificación se han ido reduciendo a medida que se han ido mejorando los sistemas de identificación de los pacientes, fundamentalmente con la ayuda de pulseras identificativas que, en algunos casos, llevan incorporado un código de barras. Esta medida, unida a la capacitación obligatoria del personal que transfunde, ha resultado especialmente efectiva, reduciendo el número de errores de grupo ABO y el de las reacciones hemolíticas subsiguientes.
3. El uso de plasma para transfusión procedente, exclusivamente, de donantes masculinos no transfundidos, también ha implicado una notable reducción del número de casos de LPA-AT: 22 casos anuales en 2003, 13 en 2004 y tan sólo 6 en 2005 (Figura 7). Resultados similares en otros países como Holanda (<http://tripnet.nl>) o Canadá, (<http://phac-aspc.gc.ca/hcai-iamss/tti-it>), incluyendo los obtenidos en la comunidad autónoma de Cataluña (España) (Tabla 3), sirvieron para que el Ministerio de Sanidad español recomendara el uso exclusivo de plasma de donante masculino para transfusión (www.mspsi.es). Esta caída progresiva del número de casos ha alcanzado una meseta que se ha mantenido estable en los últimos años (Figura 8).
4. Otra medida de mejora en la seguridad, rápidamente adoptada por múltiples países en Europa, es la de desechar los primeros mililitros (ml) de sangre durante la extracción, lo que ha contribuido a prevenir las reacciones sépticas debidas a la contaminación por bacterias presentes en la zona de venopunción del donante.

Tabla 3. Número de casos de LPA-RT en Cataluña (España) producidos según el tipo de componente sanguíneo en los periodos, 2003-2008 y 2009-2010, respectivamente.

| Periodo | Nº Casos | Plasma | Plaquetas | Hematíes | Multicomponentes | Tasa |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|------------------|----------|
| 2003-2008 | 48 | 15 (31%) | 9 (19%) | 18 (37%) | 6 (13%) | 1/43.000 |
| 2009-2010 | 7 | 0 | 0 | 6 (86%) | 1 (14%) | 1/96.000 |

Con la transfusión exclusiva de plasma de donante de sexo masculino se observa en el periodo 2009-2010 la total desaparición de los casos de LPA-RT producidos por plasma.

Figura 7. Evolución de la morbilidad y mortalidad por LPA-AT (TRALI) en el Reino Unido en el período 1996-2006. La medida fue introducida en octubre de 2003, y a parit de 2004 se observa una marcada disminución del número de casos y de las muertes producidas por esta complicación.

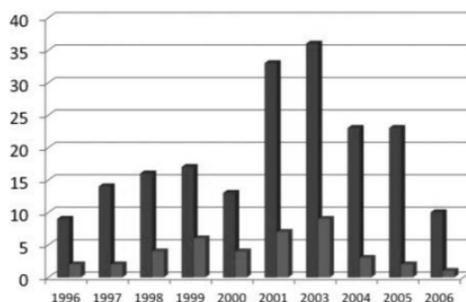
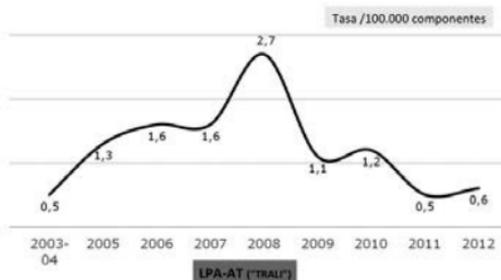


Figura 8. Evolución de la tasa de LPA-AT/100.000 componentes transfundidos



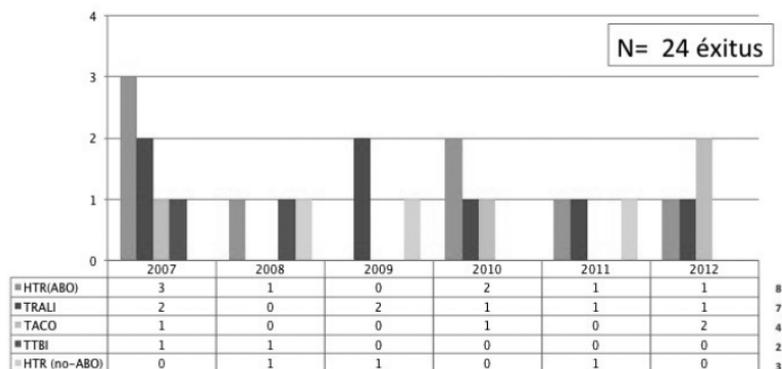
Se observa una disminución progresiva a partir de 2008 tras la introducción de la medida de no transfundir el plasma de las donantes de sexo femenino.

Los 24 éxitos que se produjeron en España en el periodo 2007-2012 ilustran perfectamente los efectos adversos (reacciones y errores) asociados a las tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad asociadas a la transfusión (Figura 9). Durante ese periodo un total de 12.000.000 de componentes

sanguíneos fueron transfundidos. Un total de de 8 pacientes fallecieron como consecuencia de una reacción hemolítica por incompatibilidad ABO, siempre en el contexto de un error de identificación del paciente, 7 fallecieron de una LPA-RT, 4 de un edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga de líquidos, 2 como consecuencia de una contaminación bacteriana de plaquetas (*Streptococcus agalactiae* y *Serratia marcescens*, respectivamente), y 3 más por una reacción hemolítica no ABO.

1. En el caso de las reacciones hemolíticas ABO incompatibles pudo constatar que en todos los incidentes se produjo la omisión de la identificación activa del paciente y de la comprobación de la concordancia de los datos de la pulsera identificativa con los de la etiqueta de la bolsa a transfundir.
2. Los casos de LPA-RT se produjeron, mayoritariamente, con la transfusión de plasma o de multicomponentes, lo que llevó a la redacción de una recomendación del Ministerio de Sanidad español de no emplear para transfusión el plasma de las donantes de sexo femenino.

Figura 9. Mortalidad asociada a transfusión en España en el periodo 2007-2012 con un total de 12.000.000 de componentes sanguíneos transfundidos.



HTR= Reacción transfusional hemolítica; TRALI= Transfusion related acute lung injury (Lesión pulmonar asociada con transfusión); TACO= Transfusion acute circulatory overload (Edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga de líquidos); TTBI= infección transmitida por bacterias a través de la transfusión.

3. El 90% de los casos de EPC se produjeron con la transfusión de concentrados de hematíes. Los informes de Hemovigilancia vienen alertando sobre la necesidad de transfundir a estos pacientes con arreglo a sus características físicas, edad y patologías predisponentes, para lo que se requieren órdenes médicas precisas e individualizadas. Se recomienda transfundir el mínimo volumen posible para rescatar al paciente de la intolerancia a la anemia, y algunas comunidades han comenzado a producir alícuotas o fracciones de hematíes dirigidas a los pacientes más susceptibles de sufrir esta complicación que puede ser evitable.
4. Desde la introducción de la medida de desestimar los primeros ml de sangre del donante no se volvió a producir ninguna muerte por contaminación bacteriana.

Tabla 4. Número de casos de Edema pulmonar cardiogénico, número de componentes transfundidos, tasa y número de éxitos en España, Reino Unido y Francia en 2010.

| 2010 | ESPAÑA | REINO UNIDO | FRANCIA |
|---|-----------|-------------|------------|
| N. Casos | 38 (2,4%) | 40 (2,7%) | 246 (4,2%) |
| Número de componentes transfundidos | 1.974.526 | 2.898.425 | 3.039.073 |
| Tasa de Edema Pulmonar cardiogénico por componentes transfundidos | 1/51.961 | 1/72.460 | 1/12.353 |
| Éxitos | 1 | 6 | 4 |

A medida que los errores de identificación de los pacientes se han ido corrigiendo, han comenzado a emerger otro tipo de errores, entre los que destacan los errores de prescripción. En este contexto se sitúa una de las reacciones adversas que ha ido creciendo año tras año en los informes de Hemovigilancia, y que en el año 2010 alcanzó su cota más alta de morbilidad y mortalidad, el edema pulmonar cardiogénico por sobrecarga de volumen. Los pacientes que lo sufren acostumbran a ser pacientes de edad avanzada con factores predisponentes (insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal) que reciben un volumen de sangre excesivo y/ o a una velocidad inadecuada. En España, Reino Unido y Francia fallecieron por esta complicación 1, 6 y 4 pacientes, respectivamente, y muchos más sufrieron morbilidad por la misma causa

(Tabla 4). Informes posteriores no han hecho más que confirmar esta alarma, y en 2012 fueron 2, 6 y 5 los pacientes fallecidos por esta complicación en los respectivos países. Este problema identificado por diferentes programas de Hemovigilancia ha conducido a la recomendación de insistir que el informe de Hemovigilancia debe llegar, necesariamente, a los médicos prescriptores de la transfusión, quienes deben tomar conciencia de la necesidad de establecer pautas específicas de administración de la sangre para este tipo de pacientes.

22.5. LOS SIGUIENTES OBJETIVOS DE LA HEMOVIGILANCIA

Transcurridos veinte años de la creación del primer sistema de Hemovigilancia en Europa, el balance es positivo, pero siguen pendientes de alcanzar algunas de las metas que se establecieron en sus inicios.

La trazabilidad total de los componentes sanguíneos no es un tema resuelto ni interpretado por igual y, probablemente, para conseguirlo es necesario un cambio desde una Hemovigilancia pasiva a una Hemovigilancia activa que nos lleve a la cabecera del paciente para controlar la transfusión de cada componente y su inequívoco destino.

El uso apropiado de la sangre y de los componentes sanguíneos ya ha sido adoptado por la IHN como uno de los temas prioritarios para los próximos años, una decisión previsible y necesaria, una vez que ya ha arraigado el hábito de detectar, registrar y analizar cuáles son las principales reacciones y efectos adversos de la transfusión sanguínea. Los sistemas de Hemovigilancia han fomentado la cultura de notificar, analizan la información registrada, e introducen medidas correctoras de acuerdo con los resultados de los informes que anualmente se elaboran. Este marco puede ayudar también a impulsar la implementación y desarrollo de estrategias de "Uso óptimo" de los componentes sanguíneos, y a evaluar prospectivamente la eficacia de las medidas implementadas.

En su estructura actual, los programas de Hemovigilancia ya recaban información estrechamente ligada al "Uso óptimo", ya que los errores de administración, de prescripción y de conservación de los componentes sanguíneos que se recogen y analizan nos dan una medida de las transfusiones erróneas, inapropiadas, innecesarias e inseguras que se realizan, lo que es igual al grado de "Uso óptimo", si entendemos como tal el uso seguro, eficaz y

eficiente de la sangre y los componentes sanguíneos (Figura 10). La tasa 2012 de errores en la administración de componentes sanguíneos en España y Reino Unido indica que en 1 de cada 11.000 componentes sanguíneos no se hizo el uso seguro, eficaz y eficiente esperado (Tabla 5). Por otra parte, el nivel de trazabilidad conseguido por un servicio hospitalario de transfusión también es un índice del grado de "Uso óptimo" asumido. No cabe duda de que una buena selección de indicadores de "Uso óptimo" incorporados a un nuevo formulario de Hemovigilancia puede informarnos regularmente de la evolución del "Uso óptimo" en el ámbito hospitalario, permitiendo la implementación de medidas correctoras y recomendaciones acordes con los resultados observados.

Tabla 5. Tasa de errores en la administración de componentes sanguíneos en España y Reino Unido en 2012.

| | ESPAÑA | REINO UNIDO |
|--|-----------|-------------|
| Número de componentes transfundidos | 1.922.065 | 2.878.912 |
| Tasa de notificación/1000 componentes | 1.55‰ | 1.23‰ |
| Tasa de errores en la administración de componentes sanguíneos | 1/11.000 | 1/11.000 |

Figura 10. Relación entre Hemovigilancia y Uso óptimo. Los errores de administración, prescripción y conservación de los componentes sanguíneos recogidos por el programa de Hemovigilancia nos informan de las transfusiones erróneas, innecesarias, inapropiadas e inseguras que se realizan y está es una medida del grado de "Uso óptimo" alcanzado.



En el curso de los últimos años se han ido desarrollando otros sistemas similares al de Hemovigilancia para velar por la seguridad y calidad de otros productos como las células progenitoras, los tejidos y los órganos empleados para el trasplante. El término "Biovigilancia" ha sido acuñado en Estados Unidos para referirse a esta nueva actividad (<http://aabb.org/programs/biovigilance>), que se ha nutrido de la experiencia organizativa y funcional de la Hemovigilancia para su implementación y desarrollo.

Una de las posibles reflexiones a realizar cuando la Hemovigilancia europea ha alcanzado su mayoría de edad es que, actualmente, disponemos de unos componentes sanguíneos muy seguros, por lo menos en los países más desarrollados, pero la transfusión sanguínea, el acto transfusional y todo lo que acontece en el escenario hospitalario todavía no ha alcanzado el mismo grado de seguridad. Uno de los grandes retos de futuro, sino el mayor, es conseguir que la calidad y la seguridad de la transfusión sanguínea sean equiparables a la de los componentes sanguíneos que hoy en día producimos.

22. 6. BIBLIOGRAFÍA

1. De Vries RRP, Faber JC, Strengers PFW. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sanguinis* 2011; 100(1): 60-67.
2. Faber JC. Worldwide overview of existing haemovigilance systems. *Transfus Apher Sci* 2004; 31: 99-100.
3. Muñoz-Díaz E. "Hemovigilancia". En "Estándares de acreditación en transfusión sanguínea". Editado por Asociación española de Hematología y Hemoterapia. Asociación Médica, editorial. Barcelona 2006.
4. Directive 2002/98/CE setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components. Official J Eur Communities, 8/2/2003.
5. Directive 2005/61/EC as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events. Official J Eur Communities, 1/10/2005.
6. Faber JC. Work of the European Haemovigilance Network (EHN). *Transfus Clin Biol* 2004; 11: 2-10.
7. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G et al. Haemovigilance network in France: organisation and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002; 42: 1356-1364.

8. Williamsom LM. Serious hazards of transfusion annual report 1996-1997. ISBN 0 9532 789 0 5, 1998.
9. Muñiz-Díaz E. Los riesgos de la transfusión en su punto justo. Boletín de la SETS 2003(3): 1-2.
10. Stainsby D. Haemovigilance, not just a register. The impact of transfusion safety initiatives in the UK. ISBT Science Series 2007; 2: 189-193.
11. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 2009; 49(3): 440-452.
12. Pérez M. Informe estatal de Hemovigilancia 2010. Ministerio de Sanidad.
13. Pérez M. Informe estatal de Hemovigilancia 2012. Ministerio de Sanidad.
14. Muñiz-Díaz E. Pasado, presente y futuro de la Hemovigilancia en España. Blood Transfusion 2014 (12); Suppl 2: 409.
15. Steering group. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Annual Report 2010.
16. Steering group. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Annual Report 2012.
17. Agencie française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Rapport annuel d'Hémovigilance 2010.
18. Muñiz-Díaz E, Pérez M, Moro E. Ten Years of Haemovigilance in Spain. Blood Transfusion 2014 (12); Suppl 2: 423.
19. Reesink HW, Panzer S, González CA, Lena N, Muntaabski P, Gimbatti S et al. Haemovigilance for the optimal use of blood products in the hospital. Vox Sang 2010; 99: 278-293.
20. McClelland B, Contreras M. Appropriateness and safety of blood transfusion. BMJ 2005; 330: 104-405.

SECCIÓN 23: FORMACIÓN

23.1. FORMACIÓN DEL PERSONAL INVOLUCRADO EN LA CADENA TRANSFUSIONAL.

En la cadena transfusional está involucrado el personal médico y de enfermería, el personal auxiliar de transporte y el personal técnico de laboratorio. Conviene disponer de un programa de formación que abarque a todo el personal que interviene en el proceso de la transfusión, incluido el personal que transporta muestras y recoge componentes sanguíneos, además de los auxiliares administrativos que desarrollen alguna labor en el proceso (2C).

Cosas a tener en cuenta:

Las personas que trabajan en una misma tarea deben formarse conjuntamente. La formación en equipo muestra a los integrantes que todos son respetables y responsables.¹

23.2. FORMACIÓN Y CAPACITACIÓN.

Todo el personal involucrado en la cadena transfusional debe recibir formación inicial y continuada para las tareas de las que es responsable. Se realizará una evaluación de la formación impartida para asegurar que el personal ha adquirido la competencia necesaria, incluyendo al personal destinado a trabajar sin supervisión o en solitario. Esta evaluación proporcionará la capacitación al personal para que comience a trabajar. Se conservarán registros de la actividad de formación y de la evaluación de la competencia (2C).

Cosas a tener en cuenta:

Antes de iniciar un programa de formación, conviene realizar una evaluación de los conocimientos reales en transfusión para establecer adecuadamente las dianas del programa.²

23.3. FORMACIÓN CONTINUADA.

Los cambios e innovaciones en el área de transfusión se deben transmitir al personal mediante un programa de formación continuada. Asimismo se debe asegurar la eficacia de la formación no sólo evaluando la competencia de las personas sino también el contenido de los programas (2C).

Cosas a tener en cuenta:

Según la Directiva Europea 2005/62/EC, procede no sólo evaluar la competencia de las personas sino también el contenido de los programas de formación.³

23.4. CAPACITACIÓN SUCESIVA.

El personal habitual involucrado en el proceso transfusional, y también el personal temporal, será evaluado sucesivamente respecto a las tareas específicas que realice, para asegurar que conserva su competencia con el paso del tiempo. Se recomienda comprobar con regularidad la competencia del personal que realiza las siguientes tareas (2C):

1. Extracción de muestras de sangre.
2. Recogida y transporte de unidades de sangre para ser administradas.
3. Organización de la recepción de la sangre en la unidad clínica.
4. Preparación de la unidad de sangre para ser administrada.
5. Administración de la unidad.

Cosas a tener en cuenta:

En algunos países, sólo el personal que ha completado el programa de formación continuada puede participar en el proceso de la transfusión.⁴

23.5. PROFESIONALES DE LOS LABORATORIOS DE TRANSFUSIÓN.

Conviene incluir a los técnicos de laboratorio que trabajan en turnos y sin supervisión en un plan anual de rotación de trabajo supervisado, en el área central del laboratorio del cual dependen (2C).

Cosas a tener en cuenta:

Los estándares mínimos para el personal de los laboratorios del Reino Unido establecen que se debe incluir a los técnicos de laboratorio, que trabajan en turnos y sin supervisión, en un programa de rotación anual de trabajo supervisado en el área central del laboratorio del cual dependen.⁵

23.6. FORMACIÓN DEL MÉDICO RESIDENTE MIR.

Conviene realizar una evaluación inicial y una evaluación posterior a la formación inicial en Medicina Transfusional del personal médico residente MIR (2C).

Cosas a tener en cuenta:

No asumir que el personal médico MIR conoce el proceso transfusional. En una evaluación inicial sobre los conocimientos en Medicina Transfusional de los R1 norteamericanos, contestaron correctamente sólo al 39% de las preguntas.⁶

23.7. ENFERMERÍA DE HEMOVIGILANCIA.

Es deseable contar con personal de enfermería destinado al área de Hemovigilancia que lidere o participe en el programa de formación de las personas involucradas en la cadena transfusional, mediante técnicas variadas, para facilitar el aprendizaje: prueba de conocimientos previos, programas on-line, análisis de causa-raíz, simulación, prácticas reales de administración de componentes, etc. (2C).

Cosas a tener en cuenta:

La formación del personal que administra transfusiones permite obtener un cumplimiento del 100% en la identificación del paciente en cabecera.⁷

23.8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bolton-Maggs P.H. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. *Transfus Med* 2014; 24(4):197-203.
2. Jornada del Uso Óptimo de la Sangre. Accesible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/congresos/JornadaUsoOptimoComponentesSanguineos/docs/Manual_Uso_Optimos.pdf.
3. Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments.
4. Guideline on the Administration of Blood Components. British Committee for Standards in Haematology. Accesible en: http://www.bcshguidelines.com/documents/Admin_blood_components_bcsh_05012010.pdf.
5. Chaffe B, Glencross H, Jones J, et al. UK Transfusion Laboratory Collaborative: minimum standards for staff qualifications, training, competency and the use of information technology in hospital transfusion laboratories. *Transfus Med* 2014 ; 24(6):335-40.
6. O´ Brien KL, Champeaux AL, Sundell ZE, et al. Transfusion medicine knowledge in Postgraduate year 1 residents. *Transfusion* 2010; 50:1649–53.
7. Clark P, Rennie I, Rawlinson S. Effect of a formal education programme on safety of transfusions. *BMJ* 2001; 323:1118–20.