

Hemoterapia

COORDINADORES: M. CORRAL. *Salamanca*
J. CARMONA. *Sevilla*

Resumen del simposio

Las cuatro ponencias seleccionadas para el simposio abordan temas de Medicina Transfusional que hemos considerado que siguen teniendo extraordinario interés para los hematólogos clínicos.

La búsqueda de la seguridad en el tratamiento con componentes sanguíneos (CS) alogénicos ha sido una constante desde el inicio de la era científica de la transfusión, porque siempre se tuvo una clara percepción de los riesgos asociados, y aunque la superación permanente de los mismos le han conferido una gran seguridad, no es menos cierto que persisten riesgos a evitar: la inmunomodulación asociada a transfusión, las enfermedades infecciosas “emergentes”, los asociados a errores administrativos, etc. Todo ello justifica que de forma recurrente actualicemos las estrategias de que disponemos para hacer del tratamiento transfusional un tratamiento seguro y eficaz. La Dra. Carpio *et al.* abordan el tema de la seguridad transfusional en el ámbito hospitalario; ponen énfasis en la necesidad de la prevención, detección y tratamiento precoz de los efectos adversos asociados graves y que, de manera más frecuente de lo que desearíamos, pasan inadvertidos. Inciden por otra parte en la necesidad del uso de tecnologías que faciliten la trazabilidad en todo el proceso de la transfusión hospitalaria, para evitar errores administrativos que, todavía ahora, constituyen la causa de elevada morbilidad e incluso mortalidad asociada a la transfusión.

También vinculada a la seguridad transfusional está la promoción del uso óptimo de los CS, y específicamente, y de forma importante para los hematólogos clínicos como principales prescriptores de plaquetas, el uso óptimo de los componentes plaquetarios.

La importancia del uso de las plaquetas en la profilaxis y tratamiento de un número importante de situaciones clínicas para mejorar el pronóstico del enfermo ha sido demostrada. Al igual que para otros componentes sanguíneos, el “uso óptimo” de los concentrados de plaquetas (CP) implica que el mismo se sustente en un correcto balance entre los beneficios esperados, los riesgos posibles y la posible “evidencia” de su eficacia. Lo más destacable en los estudios de práctica transfusional es la extraordinaria variabilidad de uso de CP en situaciones clínicas equiparables. Pese a que las guías de uso de plaquetas establecen claramente recomendaciones en el uso profiláctico en enfermos con hemopatía y trombopenia grave, hay numerosas situaciones clínicas en las que la decisión de usar plaquetas de forma profiláctica o terapéutica es difícil. Lo es también el tipo de componente a usar y las dosis óptimas en las diferentes situaciones clínicas. Son estos aspectos de controversia en transfusión de componentes plaquetarios los que tratarán en su ponencia los Dres. Lozano y Cid.

Son también numerosos los cambios en los últimos años en relación con la evidencia que sustenta el uso terapéutico de las aféresis. No todas las enfermedades tratadas mediante aféresis terapéuticas lo han sido porque disponíamos de evidencia científica de sus beneficios. La Dra. Arbona actualiza la evidencia disponible en el momento actual, para categorizar las enfermedades en las que el uso de aféresis terapéutica debe ser parte esencial del tratamiento del enfermo.

Por último, contamos con la extraordinaria experiencia de la Dra. Zamora, que centrará su ponencia en la revisión de dos aspectos claves de la anemia hemolítica autoinmune: su diagnóstico serológico y el siempre difícil y controvertido tratamiento transfusional del enfermo con anemia por hemólisis autoinmune.

AFÉRESIS TERAPÉUTICAS: NUEVAS EVIDENCIAS PARA DEFINIR LAS INDICACIONES

C. ARBONA

*Servicio de Hematología y Oncología.
Hospital Clínico Universitario. Valencia*

La era de la aféresis terapéutica comienza en 1959, cuando Skoog y Adams demostraron la eficacia de la plasmaféresis manual en el control de los síntomas de hiperviscosidad en un paciente con macroglobulinemia de Waldenström. Desde entonces, y fundamentalmente con el desarrollo de los separadores celulares automáticos, su uso se ha ido extendiendo para el tratamiento de muchas situaciones patológicas, ya que esta técnica terapéutica proporciona un método para mejorar la composición de la sangre, bien eliminando o reduciendo la carga de sustancias patológicas, administrando un componente deficitario, o una mezcla de ambos.

Para determinar que la aféresis terapéutica es beneficiosa para una enfermedad dada, se han propuesto tres tipos de evidencia:

1. **Mecanismo.** Se basa en la patogenia de la enfermedad, esto es, tener la seguridad de que la enfermedad o sus síntomas están relacionadas con una sustancia presente en la sangre.

2. **Corrección.** La premisa básica de la aféresis terapéutica es que la eliminación de células patológicas o sustancias de alto peso molecular, bien sean anticuerpos, inmunocomplejos, crioglobulinas, cadenas ligeras, endotoxinas o lipoproteínas, reduce el daño producido y puede revertir el proceso patológico.

Dicha sustancia debe ser lo suficientemente grande ($P_m > 15.000$) como para no poder ser separada por técnicas de diálisis o hemofiltración, con una distribución intravascular suficiente y con una vida media prolongada, de forma que su eliminación extracorpórea sea mucho más rápida que la vía endógena natural.

Se han descrito otros posibles beneficios como el aumento de la actividad del sistema reticuloendotelial, estímulo de la actividad citotóxica de los linfocitos, eliminación de fragmentos del complemento, citocinas y otros mediadores de la inflamación, etc., en muchos casos, pendientes de definir.

3. **Mejoría del paciente.** Habitualmente, la evidencia en medicina hace referencia a los resultados de ensayos clínicos controlados centrados en la eficacia clínica; por ello, este tercer criterio debería demostrar una fuerte evidencia de que la aféresis terapéutica confiere un beneficio que clínicamente vale la pena para el paciente y no sólo es estadísticamente significativo. Igualmente debemos preguntarnos cuál es el riesgo/

beneficio, el coste/beneficio y la proporción perjuicio/beneficio de otros tratamientos disponibles.

No todas las enfermedades tratadas mediante aféresis terapéutica han sido estudiadas teniendo en cuenta estos parámetros. Y pocas de ellas se han estudiado mediante ensayos clínicos aleatorizados, y obviamente muchas menos comparadas con efecto placebo (falsa aféresis).

Como demuestran los diferentes registros nacionales e internacionales, las indicaciones de aféresis se han ido modificando en los últimos años, correlacionándose estos cambios con los resultados de diferentes estudios, como el descenso de su uso en ciertas enfermedades (como en la crisis miasténica o en el síndrome de Guillain-Barré [SGB]), al demostrarse una eficacia similar junto con una de menor toxicidad con el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), o con los resultados de ensayos aleatorizados controlados publicados a lo largo de los años noventa, que demostraron la ausencia de efecto terapéutico beneficioso en ciertas enfermedades, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. En los últimos años, sin embargo, se observa un rebrote de su utilización con el desarrollo de nuevas técnicas, sobre todo la incorporación de la adsorción o inmunoabsorción y otros sistemas de purificación específicos, incluyéndose nuevas indicaciones sobre todo en las que la inmunidad humoral o celular juega un papel cardinal en la patogenia, como el rechazo humoral del injerto renal, la miocardiopatía dilatada o la colitis ulcerosa. En éstas, algunas series de casos y trabajos aleatorizados ya han demostrado su eficacia. Por tanto, diferentes son las evidencias existentes para las posibles enfermedades a tratar, la técnica de aféresis utilizada puede variar y en ciertos casos el número de procesos necesarios para conseguir la máxima eficacia está por determinar.

Las enfermedades neurológicas siguen constituyendo hoy día la principal indicación (32,5%) del tratamiento con aféresis terapéutica, en concreto mediante el recambio plasmático (RP). En las últimas décadas, diversos ensayos aleatorizados prueban la eficacia en ciertas neuropatías de mecanismo inmunitario: neuropatías de origen central como la esclerosis múltiple o polineuropatías agudas como el SGB, la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y algunas formas de neuropatía paraproteinémica, y neuropatías con fallo en la transmisión como la *miastenia gravis*.

Para algunas, como el SGB, existen metaanálisis (2002 y 2007) con estudios aleatorizados que incluyen a más 649 pacientes que demuestran la eficacia del RP sobre el tratamiento de soporte en su objetivo primario, tiempo para caminar y, por otro lado, no observan diferencias en la escala de grado de invalidez ni en otros objetivos secundarios entre pacientes tratados con RP o IGIV. Existe también evidencia de que el

número de recambios debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad. En base a estos resultados, la Academia Estadounidense de Neurología recomienda, para pacientes no ambulatorios diagnosticados de SGB con menos de cuatro semanas de inicio de síntomas, el tratamiento con recambio plasmático o IGIV (grado 1A). La decisión entre una y otra opción terapéutica dependerá de la disponibilidad de cada una de ellas, los factores de riesgo y contraindicaciones de cada una y la preferencia del paciente.

La polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica es una enfermedad neurológica menos frecuente, en la que se detectan respuestas aberrantes de la inmunidad celular y autoanticuerpos contra varias proteínas neuronales y de la mielina, en grados variables que le confieren una gran heterogeneidad en los hallazgos clínicos y en su curso natural, así como en el manejo terapéutico de la misma, obligando en muchos casos a un tratamiento individualizado. La eficacia del RP ha sido documentada en ensayos aleatorizados, controlados y doble ciego, tanto para la recuperación clínica como de los parámetros electrofisiológicos. Las guías recomiendan usar el RP como primera línea tras el fracaso de los corticoides o las IGIV en esta patología.

Sin embargo, en la neuropatía central más frecuente, la esclerosis múltiple, los estudios han demostrado que la aféresis terapéutica es eficaz en un 70% de los episodios agudos en la forma crónica progresiva que no han respondido a los corticoides y en la neuromielitis óptica, en las que claramente se correlaciona con un mecanismo inmune humoral y con la clara mejoría de las lesiones histopatológicas, pero otras formas de la enfermedad no muestran respuestas significativas a esta terapia.

La *miastenia gravis* continúa siendo según el registro de 2005 la patología más frecuente tratada con RP no sólo en número de pacientes, también en el de procedimientos. No obstante, su uso se basa en el beneficio a corto plazo, especialmente en la crisis miasténica, demostrado en muchas series de casos, ya que no existen ensayos controlados aleatorios adecuados, y éstos tampoco son capaces de determinar si existe un beneficio en la evolución a largo plazo de la enfermedad.

La hipercolesterolemia familiar homocigota es una rara enfermedad con una mortalidad por enfermedad cardiovascular muy elevada a edades tempranas. Su único tratamiento curativo es el trasplante hepático. Es fundamental disminuir los niveles de c-LDL para evitar el daño vascular, y estos pacientes son resistentes al tratamiento con hipolipemiantes. El tratamiento con aféresis mediante depleción selectiva de c-LDL (apolipoproteínas B) semanal o quincenal es de elección en los mismos hasta disponer de un órgano compatible. La aplicación de esta indicación se basa en ensayos controlados aleatorizados en pacientes con la variante heterocigota de la enfermedad, en los que, sin em-

bargo, esta indicación no es el tratamiento de elección de primera línea, sino que se debe considerar como un tratamiento de segunda opción.

Para la realización de la misma se dispone de cuatro sistemas específicos: **inmunoabsorción**, **absorción directa con hemofiltración (DALI)**, **absorción por celulosa-dextrano (DSA)** y el sistema de **precipitación con heparina extracorpórea (HELP)**. Los diferentes sistemas de aféresis LDL consiguen reducciones rápidas de los niveles de c-LDL, que oscilan entre el 58-70%, y se reducen también otros lípidos plasmáticos (CT, Lp(a), TG, HDL).

El efecto beneficioso demostrado a largo plazo sobre la enfermedad coronaria y vascular periférica no se explica sólo por el descenso de los lípidos plasmáticos: se ha demostrado que se complementa por otros cambios también producidos con este tratamiento, en algunos casos variable según la técnica usada, como descensos del fibrinógeno y de otros factores de la coagulación, que disminuyen la viscosidad y mejoran las condiciones reológicas sanguíneas, descensos de ciertas moléculas de adhesión y otros mediadores de la inflamación: ICAM-1, VCAM-1, E-selectina..., que participan en la adhesión y migración de los leucocitos a la pared vascular y son fundamentales en la aterogénesis.

Dentro de las nuevas tecnologías aplicadas en aféresis, debemos comentar la creciente utilización de la fotoaféresis. La separación de células mononucleadas de sangre periférica y su subsiguiente exposición a 8-metoxipsoralen seguido de irradiación con luz ultravioleta A antes de la infusión de nuevo al paciente, daña el DNA celular e induce apoptosis. Al igual que en la hipercolesterolemia, este efecto principal no es el único. Así, la explicación para su beneficio en el tratamiento de la eritrodermia de los linfomas T cutáneos, la EICH crónica o el rechazo agudo al trasplante de órganos sólidos va más allá, y se demuestra la maduración de los monocitos, modificación del balance de las células dendríticas a favor de la población DC2, estimulación de los linfocitos T reguladores, e incremento en la producción de IL-10, entre otras. En estas enfermedades estudios, aleatorizados o no, y series de casos, han demostrado con mínimos efectos secundarios y toxicidad comparado con otros tratamientos inmunosupresores, su efecto beneficioso.

Ejemplo de indicaciones de aféresis en los que no existen trabajos aleatorizados, ni controlados y sólo se basa en series de casos o publicaciones aisladas, es la enfermedad de Refsum, donde por su escasísima frecuencia es difícil plantearlos. En esta enfermedad, el recambio plasmático se ha demostrado eficaz, mediante medición sérica, para reducir los niveles elevados de ácido fitánico no controlados completamente por la dieta y, en consecuencia, detiene el daño producido por su acúmulo.

Una de las cuatro áreas de aplicación de la medicina basada en la evidencia consiste en el desarrollo de guías prácticas que ayuden a los médicos en sus decisiones ante una situación dada. Una de estas guías, ampliamente difundida desde el año 1986, es la presentada por la American Society for Apheresis (ASFA), cuya cuarta edición se publicó en septiembre de 2007. Tres cambios clave se observan en esta edición respecto a las anteriores. Uno de ellos es la relación de las categorías ASFA (I-IV) con el análisis basado en la calidad de las pruebas y no únicamente el número de publicaciones; sólo 24 del total de 86 indicaciones de aféresis como categorías I-III y P se basan en evidencia tipo I, es decir, obtenida mediante al menos un ensayo controlado aleatorio correctamente diseñado. El segundo es la introducción del formato de folleto, diseñado para resumir y condensar la literatura médica disponible sobre el tratamiento de una enfermedad mediante aféresis en una revisión que se concentra en cuestiones prácticas para el especialista en la técnica. El último cambio es la introducción de una quinta categoría, llamada P (de "pendiente"), que incluye aquellas enfermedades que pueden ser tratadas mediante aféresis usando sistemas no aprobados todavía por la FDA.

En las situaciones en que la indicación está clara y también en aquellas en las que no lo está tanto, y ya que el procedimiento no está exento de riesgos, la solicitud desde la clínica del inicio de aféresis para un paciente en concreto siempre debe ser una decisión conjunta y ponderada entre el hematólogo y el médico encargado y, en la que el paciente o su familia conozcan los potenciales beneficios del procedimiento y acepten los posibles riesgos.

Bibliografía

- Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007; 130: 2245-57.
- Malchesky P, Koo AP, Roberson GA, et al. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*. 2007; 11: 341-62.
- McLeod BC. An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2002; 17: 124-32.
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2) CD2001798.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2007; 22: 106-75.
- Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories—introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2007; 22: 96-105.
- Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 198: 247-55.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE: DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

C. ZAMORA DE PEDRO

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) constituye un cuadro clínico caracterizado por la existencia de anticuerpos dirigidos contra los hematíes propios del paciente causando la destrucción de éstos. Su incidencia es de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes y año, y puede aparecer como enfermedad idiopática, sin causa conocida, o como proceso secundario, en el seno de otras enfermedades, especialmente procesos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso diseminado, procesos infecciosos o, con menos frecuencia por la administración de ciertos fármacos como la alfa-metil-dopa¹. Las características del autoanticuerpo (autoAc) detectado van a determinar los distintos tipos de AHA, condicionando asimismo el tratamiento.

La presencia de anemia en estos pacientes, a veces intensa, determina la necesidad de transfusión, lo que a veces puede ser complicado debido a la presencia del autoAc en suero, que causa incompatibilidad en las pruebas pretransfusionales.

El estudio de estos procesos puede ser largo y complejo, sobre todo cuando el paciente requiere transfusiones, ya que en estos casos puede ser necesario descartar la presencia de aloanticuerpos (aloAc), que pueden existir enmascarados por los autoanticuerpos (autoAc)². También pueden presentar problemas en la determinación del grupo ABO y Rh. La transfusión en estos pacientes plantea problemas importantes de cara a la selección de la sangre adecuada, teniendo en cuenta las características del autoanticuerpo y la posible existencia de aloanticuerpos encubiertos.

Diagnóstico de la AHA

El diagnóstico de AHA descansa fundamentalmente en dos aspectos: demostración de la existencia de autoAc y la presencia de datos de anemia hemolítica (reticulocitosis, policromatofilia, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de LDH, haptoglobina disminuida, hemoglobinemia y hemoglobinuria). La evidencia de autoAc se obtiene cuando se detecta una prueba de antiglobulina directa (PAD) positiva con reactivos poliespecíficos y la utilización de reactivos antiglobu-

lina monoespecíficos determinará el tipo del mismo. Mediante los procedimientos de elución se puede estudiar el tipo de autoAc fijado a los hematíes del paciente. Es importante también hacer un escrutinio de anticuerpos en el suero del paciente, ya que hasta en un 80% de los casos se detectan autoAc libres en suero. La valoración conjunta de los resultados de todos estos estudios permiten la clasificación de distintos tipos de AHA³.

Las más frecuentes son las AHA por anticuerpos calientes, que suponen hasta el 70% de los casos y que presentan una PAD positiva por IgG, por IgG y C3 o sólo por C3⁴. En un 1% de los casos la PAD puede ser positiva por IgA o por IgM⁴. En el eluido se detectan anticuerpos capaces de reaccionar con los hematíes por la técnica de antiglobulina indirecta. En la mayoría de los casos se encuentran anticuerpos en suero, que reaccionarán con hematíes suspendidos en medio salino simplemente o bien tratados con enzimas o mediante técnicas como PEG o métodos en fase sólida. Hasta en un 30% de pacientes pueden detectarse además crioa-glutininas, con un título bajo y poca amplitud térmica.

Hay un grupo raro de AHA calientes en las que los anticuerpos detectados son de tipo IgM, y que se caracteriza por la presencia de un cuadro hemolítico grave, y con mal pronóstico. En estos casos la PAD suele ser positiva por C3 y, utilizando métodos no aglutinantes, como la citometría de flujo, se puede detectar la presencia de IgM en más del 80% de los pacientes⁵. Los hematíes de estos pacientes presentan con frecuencia fenómenos de aglutinación espontánea, que interfieren en la PAD, siendo necesario utilizar productos como el ditiotreitol (DTT) para eliminarla y poder realizar correctamente las pruebas. El eluido suele ser reactivo y en la mayoría de los casos contiene aglutininas IgM, que aglutinan directamente los hematíes o reaccionan mediante el test de antiglobulina. En el suero se encuentran autoAc con una temperatura óptima de reacción entre 20 y 30 °C, y un título a 4 °C inferior a 1/64, lo que la diferencia de la AHA por anticuerpos fríos. A veces la demostración de estos anticuerpos requiere la acidificación del suero.

En las AHA por anticuerpos fríos (16-32% de los casos) la PAD es positiva por C3 y los anticuerpos implicados son de tipo IgM, no recuperándose en el eluido. En el suero se encuentran autoaglutininas frías con un título mayor de 1/1000 a 4 °C, capaces de reaccionar a temperaturas de 30 °C o superiores, potenciándose la reacción con la adición de albúmina. Con frecuencia se observa autoaglutinación a temperatura ambiente, que puede interferir con la determinación del grupo ABO y Rh, lo que puede resolverse utilizando hematíes mantenidos a 37 °C y lavados con solución salina a esa misma temperatura.

Las AHA de tipo mixto (7-8%) se caracterizan porque presentan una PAD positiva por IgG y C3 y en el

eluido se detectan autoAc IgG calientes. En el suero, además de los autoAc calientes se encuentran aglutininas frías de alto título y gran amplitud térmica, o con título dentro de lo normal pero con amplitud térmica grande.

Un cuarto tipo de AHA está constituido por la hemoglobinuria paroxística *a frigore* (HPF), entidad rara en adultos, pero que en niños puede suponer hasta un 30% de los casos de AHA (la mayor parte de las veces, secundaria a un proceso vírico)⁶. El autoAc implicado en estos casos es de tipo IgG que fija C3, pero habitualmente en la PAD sólo se detectará el C3, a no ser que se utilicen hematíes lavados con salina fría y anti-IgG frío. En el eluido habitualmente no se recupera ningún anticuerpo. El autoAc detectado en suero se comporta como una hemolisina bifásica, llamada así porque es capaz de producir hemólisis a 37 °C, pero la fijación del anticuerpo tiene lugar previamente a bajas temperaturas. Para realizar el diagnóstico de esta entidad se utiliza el test de Donath Landsteiner.

Hasta un 5% de los pacientes con un cuadro compatible con AHA pueden cursar con una PAD negativa⁷. Esto puede deberse a que el autoAc se encuentra en niveles por debajo del umbral de detección en la PAD, o bien puede tratarse de autoAc de baja afinidad o de tipo IgA o IgM⁸. Algunos de estos casos se han podido resolver utilizando reactivos antiglobulina de tipo anti-IgA o anti-IgM, o con técnicas como citometría de flujo, test de ELISA, fase sólida, PEG, polibreno, concentración del eluido; pero, a pesar de todo, persisten una pequeña proporción de casos en los cuales no se puede poner de manifiesto la positividad de la PAD.

Especificidad del autoanticuerpo

Si existe autoAc libre en suero será necesario proceder a la determinación de la especificidad del mismo. En el caso de las AHA calientes la especificidad del autoAc suele ser compleja, apareciendo la mayor parte de las veces como una panaglutinina, que reacciona por igual con los hematíes de prácticamente el 100% de los donantes. A veces, puede observarse menor reactividad o ninguna frente a células raras como D—o Rh_{null}, o, en otras ocasiones, una aparente reactividad frente a antígenos específicos del sistema Rh, siendo anti-e la especificidad detectada más frecuentemente. Más raramente se han descrito autoAc con especificidades en otros sistemas de grupos sanguíneos, como LW, Kell, Kidd, Duffy.

En las AHA frías los autoAc suelen mostrar especificidad anti-I en la mayor parte de los casos y, en menos ocasiones, anti-i, asociada habitualmente a la mononucleosis infecciosa o menos frecuentemente, especificidad anti-Pr. Las reacciones pueden ser tan fuertes que, a veces, para determinar la especificidad es nece-

sario hacer titulaciones del suero y ver la fuerza con la que aglutinan frente a hematíes I(+) e I(-).

En la mayor parte de los casos de HPF el autoAc muestra especificidad dentro del sistema P. El suero reaccionará con todos los hematíes excepto con aquellos con el raro fenotipo p o P^k. Excepcionalmente se han visto otras especificidades.

Detección de aloanticuerpos

La presencia de autoAc en el suero de la mayor parte de los pacientes con AHA causa problemas en las pruebas pretransfusionales, siendo habitual que exista incompatibilidad con prácticamente el 100% de los donantes. En estos casos, además, existe el riesgo de que los autoAc enmascaren la posible presencia de aloAc, con el riesgo consiguiente en la transfusión.

Hay datos indicativos de que en esta enfermedad existe mayor incidencia de aloinmunización que en otras enfermedades, ya que hasta en un 30% de los pacientes con AHA pueden detectarse aloAc⁹. En los últimos años, sin embargo, se ha cuestionado esta incidencia, ya que se ha observado que en muchos casos se trata realmente de procesos de autoinmunización producida tras aloinmunización secundaria a la transfusión, en la que el autoAc aparece simultáneamente junto con el aloAc o inmediatamente antes o después^{10,11}. Por ello, se considera hoy día que la verdadera incidencia de aloinmunización en pacientes diagnosticados previamente de AHA está todavía pendiente de determinar. En la práctica siempre será necesario descartar la presencia de aloAc, especialmente en aquellos pacientes que tengan historia de posible inmunización por transfusiones o embarazos previos.

En el caso de AHA por crioaglutininas la detección de aloAc puede resultar más fácil que en las calientes, ya que, utilizando una técnica de adsorción a 4 °C con hematíes del paciente tratados o no con enzimas, pueden adsorberse las crioaglutininas de forma que no interfieran en las pruebas realizadas a 37 °C.

En los pacientes con HPF no suelen existir problemas de incompatibilidad utilizando las técnicas de aglutinación habituales, ya que el autoAc rara vez reacciona por encima de 4 °C, lo que asimismo facilita la detección de aloAc si los hubiera.

Existen más dificultades en las AHA calientes, ya que el autoAc interfiere en todas las pruebas realizadas a 37 °C. Son varios los métodos utilizados en estos casos: autoadsorción, aloadsorción y método de dilución del suero¹². De ellos, el método de dilución se considera más rápido pero menos seguro para la detección de aloAc en la mayor parte de los casos, aunque para algunos grupos de trabajo ha resultado eficaz¹³ hasta en un 60% de los casos en los que lo han aplicado, siempre que la dilución utilizada sea la adecuada. Se considera

que la autoadsorción es el método ideal, pero tiene las limitaciones de no poder ser empleado en todos los casos, especialmente cuando el paciente ha sido transfundido recientemente o no se puede disponer de suficiente cantidad de hematíes del paciente.

Se han realizado estudios¹⁴ que muestran que la existencia de pequeñas cantidades de hematíes incompatibles (2-6%) en pacientes transfundidos pueden ser suficientes para la adsorción completa del aloAc. Se considera que es necesario dejar pasar un plazo de al menos tres meses para poder hacer la autoadsorción con garantía de que no se adsorban posibles aloAc. En consecuencia, en aquellos pacientes en los que no se pueda realizar autoadsorción por haber sido transfundidos en los últimos tres meses se deben utilizar técnicas de aloadsorción, procedimiento más largo y complejo. Para ello se deberá disponer de hematíes con fenotipos adecuados, siendo más fácil la búsqueda si se conoce del fenotipo del paciente.

Tratamiento transfusional en pacientes con AHA

Muchos pacientes con AHA son diagnosticados por primera vez en el banco de sangre al realizar los estudios de compatibilidad pretransfusional, ya que no es infrecuente que se presenten con un cuadro clínico grave de anemia hemolítica, que requiera la terapéutica transfusional. Lo habitual es encontrar incompatibilidad con el 100% de los donantes, debido a la presencia de autoAc y, a veces, aloAc. Dada la complejidad de las técnicas de estudio en estos casos y el tiempo que conllevan, estas situaciones pueden constituir un reto para el servicio transfusional, siendo deseable tener bien establecida ante estos pacientes una pauta de actuación que permita una transfusión lo más rápida y segura posible.

Criterios clínicos

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, aun utilizando todos los medios disponibles, en la mayoría de los casos no será posible encontrar unidades compatibles mediante las técnicas establecidas. Por ello, un aspecto muy importante será determinar la necesidad clínica de transfusión, para lo que es conveniente que exista una buena comunicación entre el clínico que lleva al paciente y el responsable del servicio transfusional, ya que en ocasiones será necesario tomar decisiones conjuntas. Siempre hay que tener en cuenta que puede tener más riesgos no transfundir que transfundir una unidad incompatible por la presencia de autoAc. Es muy importante conocer si el paciente tiene historia previa de transfusiones o em-

barazos^{15,16}, ya que una persona sin antecedentes de inmunización es raro que tenga aloAc y, por tanto, sufrirá menor riesgo de reacción hemolítica. También hay que considerar que la incompatibilidad debida a autoAc es diferente de la producida por incompatibilidad ABO o por otros antígenos clínicamente significativos, ya que habitualmente la supervivencia de los hematíes transfundidos es al menos igual a la de los hematíes del paciente.

La decisión de transfundir debe basarse en factores individuales, ya que no existen criterios únicos a aplicar en todos los casos. Así, hay que tener en cuenta el nivel de Hb, la intensidad y velocidad de progresión de la hemólisis, la aparición de hemoglobinemia o hemoglobinuria, síntomas atribuibles a la hemólisis (fiebre, dolor lumbar), el estado general y la situación cardiovascular del paciente. Los pacientes con AHA y reticulocitopenia parecen estar en una situación de mayor riesgo, habiéndose descrito una elevada mortalidad en aquellos no transfundidos¹⁷. Los adultos jóvenes o niños pueden tolerar una anemia con Hb hasta de 4g/dL si se ha instaurado paulatinamente. En cambio, en adultos mayores de 50 años conviene transfundir si la Hb desciende por debajo de 6 g/dL, ya que las probabilidades de que exista alguna patología cardiovascular subyacente es mayor en estos pacientes.

Otro factor a considerar es el hecho de que alrededor de un 50% de los pacientes responden a los corticoides durante la primera semana de tratamiento, por lo que se puede valorar el tiempo de espera para la transfusión.

Selección de las unidades “menos incompatibles”

Durante muchos años el método utilizado habitualmente para transfundir a los pacientes con AHA consistía en seleccionar aquellas unidades que aglutinaban con menor intensidad en las pruebas cruzadas, es decir, las que se consideraban “menos incompatibles”, basándose en la suposición de que las reacciones de aglutinación más fuertes pueden ser causadas por aloanticuerpos. Pero hoy día se dispone de nuevas técnicas, capaces de detectar aloAc, por lo que este sistema se considera obsoleto y no aceptable su utilización como método único, excepto en situaciones extremadamente urgentes en las que no se disponga de tiempo para realizar estudios serológicos más completos¹⁸. Únicamente se puede utilizar como método complementario, tras un estudio previo de detección de aloAc o una selección de unidades fenotipadas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, aun habiendo hecho todos los estudios previos, la prueba cruzada será habitualmente incompatible, por lo que la utilización de este método quizá proporcione tranquilidad psicológi-

ca al responsable de la transfusión, pero será de poco beneficio para el paciente.

Selección de unidades fenotipadas

Dadas las dificultades y lentitud de los métodos de adsorción se han ensayado otros procedimientos para la selección de sangre en estos pacientes. Uno de ellos consiste en transfundir sangre de acuerdo con el fenotipo del enfermo¹⁹. Hasta hace pocos años la determinación del fenotipo eritrocitario en pacientes con PAD positiva era complicada y, a veces, imposible, pero hoy día se puede disponer de antisueros monoclonales o de técnicas de biología molecular, lo que permite conocer ese fenotipo con suficiente fiabilidad. Shirey *et al.*¹⁹ propusieron la selección de unidades con el mismo fenotipo que el paciente, siempre que se conozca el fenotipo completo del mismo (antígenos C, E, c, e, K, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S y s). En este caso consideran que sólo sería necesario hacer estudios de adsorción en el momento inicial del diagnóstico, ya que en los sucesivos ingresos bastaría con la transfusión de unidades fenotipadas. Cuando sólo es posible conocer el fenotipo parcial del paciente o no se puede disponer de unidades completamente fenotipadas sí que sería necesario realizar técnicas de adsorción.

No siempre es aplicable este sistema, unas veces por las dificultades para determinar el fenotipo completo en algunos pacientes y otras por problemas para acceder a la sangre fenotipada. Algunos consideran que habría que hacer una valoración coste/beneficio, teniendo en cuenta que la selección de sangre fenotipada implica un gran coste en tiempo y dinero que no todos los servicios transfusionales pueden asumir²⁰. Tampoco parece existir unanimidad entre los partidarios de utilizar sangre fenotipada acerca de si hay que considerar el fenotipo parcial (Rh y Kell) o el completo. La mayor parte de los aloAc detectados en estos pacientes tienen especificidades dentro del sistema Rh y Kell, por lo que la transfusión de sangre parcialmente fenotipada puede evitar una parte significativa de posibles reacciones hemolíticas, pero no todas. A pesar de todas estas limitaciones, la selección de sangre fenotipada, al menos parcialmente, es un procedimiento ampliamente utilizado²¹.

Selección de sangre de acuerdo con la especificidad del autoanticuerpo

No existen datos concluyentes acerca de la diferencia de supervivencia de los hematíes transfundidos según porten o no el Ag correspondiente a la especificidad del autoAc. Aunque algunos recomiendan transfundir de acuerdo con la especificidad, otros no la tienen

en cuenta, basándose en varios factores. Por una parte, en algunos estudios no se ha encontrado mejor supervivencia cuando se transfunden hematíes compatibles con el autoAc o la diferencia ha sido mínima¹⁷. Por otra parte, tener en cuenta la especificidad del autoAc supone en muchos casos transfundir hematíes con antígenos diferentes a los del paciente, lo cual plantea la posibilidad de aloinmunización, creando el dilema de valorar cuál de las opciones es mejor. Si no existe este riesgo, hay autores que deciden transfundir sangre negativa para el autoAc; por ejemplo, en pacientes con auto anti-e se puede transfundir sangre e(-) si el paciente es Ee, ya que en este caso no existiría el riesgo de formación de anti-E. En situaciones urgentes hay autores¹⁵ que consideran que la especificidad relativa del autoAc no debe ser considerada como un factor importante, ya que hay que enfocarse sobre todo en conseguir la estabilidad clínica del paciente.

Cuando la AHA es producida por anticuerpos fríos, se pueden utilizar técnicas de adsorción a 4 °C, que permiten descartar la presencia de aloAc más fácilmente que en las AHA calientes. La mayor parte de los autoAc en estos casos muestran especificidad anti-I. Dado que los donantes que carecen del antígeno I son extremadamente raros, las posibilidades de encontrar sangre I(-) son muy remotas, por lo que la transfusión se hace habitualmente con sangre I(+). Se recomienda la utilización de sistemas de calentamiento de la sangre durante la transfusión, aunque su utilidad no ha podido ser confirmada científicamente¹⁷.

En la HPF los autoAc no suelen interferir en las pruebas de compatibilidad, por lo que resulta más fácil descartar aloAc. Dado que el autoAc en estos casos suele tener especificidad frente al antígeno P, las posibilidades de poder disponer de sangre P-negativa para la transfusión son muy remotas. Parece que los hematíes P(-) tienen mejor supervivencia, pero las transfusiones de hematíes P(+) han sido también eficaces.

La incertidumbre sobre la eficacia de la transfusión de unidades seleccionadas según los métodos descritos ha llevado a la realización de estudios de compatibilidad in vivo con hematíes marcados radiactivamente con el fin de determinar su supervivencia, o también se han hecho pruebas mediante la infusión de unos 50 mL de la unidad previamente seleccionada en un tiempo de 20 a 30 minutos y observando después si aparece hemoglobinemia o hemoglobinuria. Estos métodos tienen el inconveniente de que no proporcionan ninguna ventaja ni sustituyen a los otros métodos, por lo que no resultan útiles en la práctica transfusional habitual.

Quizá en un futuro, el desarrollo de productos transportadores de oxígeno como alternativas a la transfusión pueda proporcionar un tratamiento adecuado para la anemia de estos pacientes y sin los problemas de la transfusión de sangre. Algunos de estos productos,

como la hemoglobina bovina polimerizada, han sido utilizado con éxito en un paciente con AHA sin respuesta al tratamiento y con grandes necesidades transfusionales²².

Un aspecto importante para tener en cuenta con estos pacientes, una vez tomada la decisión de transfundir, es evitar la infusión de grandes volúmenes de sangre, ya que el aumento de la masa eritrocitaria parece determinar un incremento de la hemólisis. Es aconsejable transfundir el mínimo volumen de sangre, que sea suficiente para corregir los síntomas de la anemia, evitando al mismo tiempo la sobrecarga circulatoria.

Conclusión

En los pacientes con AHA es necesario realizar una serie de estudios con el fin de precisar las características del autoAc causante del cuadro de anemia hemolítica, y que va a determinar la elección del tratamiento. Otros métodos aún más complejos pueden ser necesarios para fenotipar los hematíes del paciente y para descartar la presencia de aloAc que pueden estar enmascarados entre los autoAc séricos que se encuentran en la mayor parte de estos enfermos.

A pesar de la utilización de los métodos actuales, no suele ser posible encontrar unidades de sangre que sean serológicamente compatibles con el suero del paciente. Por ello, la selección de sangre se hace en estos casos siguiendo una serie de criterios. Aunque no existe unanimidad en cómo seleccionar la sangre para la transfusión, la opinión mayoritaria es la siguiente:

1. Si los autoAc muestran clara especificidad, se considera necesario transfundir hematíes negativos para dicho Ac sólo si la sangre seleccionada no tiene el riesgo de producir aloinmunización, o en caso de hemólisis grave sin respuesta a las transfusiones no compatibles con el autoAc.

2. Si el autoAc no muestra especificidad definida, la transfusión se hará con unidades con el mismo fenotipo del paciente, bien teniendo en cuenta el fenotipo parcial (Rh y K) o, si es posible, el fenotipo completo.

3. Si existen aloAc, se seleccionará siempre sangre compatible con los mismos y del mismo fenotipo del paciente.

4. Las pruebas cruzadas con estas unidades seleccionadas no tienen más utilidad que el efecto psicológico tranquilizador, pero no aportan ningún beneficio al paciente.

Indudablemente, teniendo en cuenta todos estos problemas, se aconseja tener una política restrictiva de la transfusión, valorando individualmente los datos clínicos y analíticos del paciente, pero teniendo siempre en cuenta que es preferible transfundir sangre incompatible que arriesgarse a que un paciente pueda morir por un cuadro anémico agudo.

Bibliografía

- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002; 69: 258-71.
- Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009; 49: 202-3.
- Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Investigation of patients with autoimmune haemolytic anaemia and provision of blood for transfusion. *J Clin Pathol.* 1995; 48: 602-10.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008; 22: 17-31.
- Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion.* 2009; 49: 235-42.
- Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, Girelli G. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion.* 2007; 47: 50-4.
- Sachs UJ, Röder L, Santoso S, Bein G. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol.* 2006; 132: 655-61.
- Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol.* 2005; 42: 156-64.
- Ahrens N, Pruss A, Kähne A, Kiesewetter H, Salama A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. *Transfusion.* 2007; 47: 813-6.
- Backall D. Contemporaneous autoantibodies and alloantibodies. *Transfusion.* 2007; 47: 1332.
- Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion.* 2004; 44: 67-72.
- International Forum. The detection of alloantibodies against red cells in patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Vox Sang.* 2000; 78: 200-7.
- Lee E, Redman M, Burgess G, Win N. Do patients with autoantibodies or clinically insignificant alloantibodies require an indirect antiglobulin test crossmatch? *Transfusion.* 2007; 47: 1290-5.
- Laine EP, Leger RM, Arndt P, Calhoun L, Garratty G, Petz LD. In vitro studies of the impact of transfusion on the detection of alloantibodies after autoadsorption. *Transfusion.* 2000; 40: 1384-7.
- Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion.* 2006; 46: 1859-62.
- Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2004; 124: 712-6.
- Petz LD, Garratty G. Blood transfusion in autoimmune hemolytic anemias. En: *Immune hemolytic anemias* (2.^a ed.). Nueva York: Churchill Livingstone; 2004. p. 375-400.
- Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion.* 2003; 43: 1503-7.
- Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion.* 2002; 42: 1435-41.
- Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion.* 2002; 42: 1390-2.
- International Forum. Red cell transfusions and blood groups. *Vox Sang.* 2004; 87: 210-22.
- Mullon J, Giacoppe G, Clagett C, McCune D, Dillard T. Transfusion of polymerized bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1638-43.

USO ÓPTIMO DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

M. LOZANO MOLERO¹, J. CID VIDAL²

¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia.

Hospital Clínic. Barcelona

²Servicio de Hematología.

Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

Introducción

La introducción de los concentrados de plaquetas (CP) en terapéutica hace ahora 50 años supuso un enorme avance de la Medicina. Entre otras cosas permitió el desarrollo de regímenes de quimioterapia intensiva para el tratamiento de las hemopatías malignas y otras neoplasias, debido a que hasta entonces las complicaciones hemorrágicas habían limitado la intensidad de los tratamientos y su eficacia.

Se han realizado considerables avances en la transfusión de plaquetas en los últimos años: se han desarrollado nuevos métodos de preparación y se han añadido nuevas etapas en el proceso de producción que hacen que el producto actualmente disponible sea, probablemente, el más puro y el más seguro de los que hayamos dispuesto nunca. Sin embargo, hay aún muchos aspectos de uso de los CP que aún son objeto de debate, y desgraciadamente la falta de datos objetivos dificulta una práctica transfusional basada en la evidencia¹. No obstante, se espera que los resultados de estudios en vías de realización o recientemente finalizados sobre aspectos básicos de la transfusión de plaquetas nos proporcionen nuevas evidencias en donde fundamentar nuestra práctica diaria. Este trabajo pretende resumir la evidencia disponible sobre dos aspectos importantes de la transfusión de plaquetas, la transfusión profiláctica y la dosis de plaquetas a administrar en cada transfusión.

Transfusión de plaquetas profiláctica versus terapéutica

Las transfusiones de plaquetas se deberían administrar a todos aquellos pacientes con hemorragia significativa y trombocitopenia profunda. Sin embargo, es la estrategia profiláctica, en la que se indica la transfusión cuando el recuento plaquetario en el receptor cae por debajo de un cierto umbral para prevenir la aparición de hemorragias, la que más frecuentemente se sigue. Así, más de un 70% de las transfusiones de plaquetas que se administran se hacen con esa indicación².

No obstante, la indicación de la transfusión profiláctica de plaquetas se basa en un número limitado de estudios ya antiguos. En 1966, Han *et al.* publicaron que el 63% de muertes por hemorragias obser-

vado en pacientes leucémicos el año anterior a la implantación de la transfusión profiláctica de plaquetas en su centro, cayó al 15% en el año siguiente de su implantación³. Una reducción similar se observó en un pequeño ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego realizado por Higby *et al.* en 21 pacientes con leucemia aguda⁴.

En 1982, Murphy *et al.* publicaron un ensayo clínico aleatorizado prospectivo donde se comparaban políticas transfusionales profilácticas y terapéuticas en 56 pacientes pediátricos con leucemia. Aunque la supervivencia de los pacientes no fue significativamente diferente en los dos grupos, la política profiláctica se asoció con una significativa reducción en el número de días con hemorragia⁵.

Más recientemente, Wandt *et al.* publicaron su experiencia con una política terapéutica en 106 pacientes sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos⁶. Sólo se indicó la transfusión cuando una hemorragia clínicamente relevante (grado II o mayor según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS], esto es, epistaxis de más de una hora de duración, equimosis de más de 2,5 cm de diámetro, melena o hematoquecia, o hemorragias que requieran transfusión de concentrados de hemáties dentro de las 24 horas de su inicio). En pacientes clínicamente inestables (fiebre de más de 38,5 °C o sospecha de aspergilosis invasiva, sepsis o alteraciones de la coagulación plasmática clínicamente relevantes), se administró una transfusión de plaquetas profiláctica si el recuento plaquetario era inferior a $10 \times 10^9/L$. Respecto a controles históricos, dicha política dio lugar a una reducción del 50% del consumo de CP y un tercio de los trasplantes se realizaron sin transfundir plaquetas. No se observó ningún tipo de hemorragia grave. Se administraron 154 transfusiones de plaquetas profilácticas y 81 terapéuticas. La principal indicación para la transfusión profiláctica fue la fiebre de origen desconocido en un 46% y sepsis con o sin mucositis en el 20%.

En estos momentos hay en marcha en el Reino Unido un ensayo clínico controlado aleatorizado, el estudio TOPPS (*Transfusion of Prophylactic Platelets*), en que se comparan una política de transfusión de plaquetas profiláctica y otra terapéutica. El estudio intenta establecer si una política de no transfusión profiláctica de plaquetas es tan clínicamente efectiva y segura como una política de transfusión profiláctica utilizando un umbral transfusional de $10 \times 10^9/L$. La variable principal de estudio es el porcentaje de pacientes que presentan un sangrado significativo (grado 2 de la OMS o mayor) en los 30 días siguientes a la aleatorización. Variables secundarias que se estudiarán igualmente son el tiempo hasta el primer sangrado así como el análisis descriptivo de todos los sangrados significativos (Dr. Simón Stanworth, comunicación personal).

En tanto no se disponga de los resultados de los estudios actualmente en marcha, la política de transfusión profiláctica de plaquetas es actualmente la política estándar seguida por la inmensa mayoría de los centros y es la que recomiendan la mayoría de las guías clínicas publicadas⁷⁻⁹.

Dosis de plaquetas a administrar

La cuestión de cuál es la dosis óptima de plaquetas a transfundir en una transfusión profiláctica de plaquetas permanece sin estar totalmente resuelta. Se han propuesto tres diferentes estrategias: administrar dosis bajas (por debajo de 2×10^{11}), una dosis estándar (alrededor de $3,5 \times 10^{11}$) o una dosis alta (por encima de $4,5 \times 10^{11}$).

La idea detrás de una dosis baja de plaquetas se basa en datos que sugieren que sólo $7,1 \times 10^9/L/día$ de plaquetas sería suficiente para mantener el endotelio vascular y prevenir hemorragias¹⁰. Así, los que defienden una dosis baja de plaquetas arguyen una disminución en los costes, un mayor número de unidades de reserva disponibles y una mayor seguridad. El aumento de la seguridad asociado al uso de dosis bajas de plaquetas vendría dado por una reducción en la exposición a donantes, una menor posibilidad de inmunomodulación y el potencial acortamiento del periodo de trombocitopenia al limitar el número de plaquetas disponibles en la circulación del paciente para absorber la trombopoyetina. Por el contrario, se defiende una dosis alta de plaquetas en base a un mayor número de recuentos plaquetarios postransfusionales que podría disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad por hemorragia, y porque hay datos que sugieren que una dosis elevada de plaquetas podría dar lugar a un intervalo entre transfusiones más largo y quizá disminuyendo el número de transfusiones de plaquetas a administrar.

Un metanálisis reanalizó los resultados de los estudios aleatorizados o cuasialeatorizados publicados hasta 2006 que habían investigado esta cuestión. Desgraciadamente, notables diferencias en el diseño y en la realización de estos estudios imposibilitaron que se pudiera extraer una clara conclusión de ellos¹¹.

Con el ánimo de resolver esta cuestión, se han realizado dos estudios clínicos aleatorizados que han investigado la cuestión de la dosis de plaquetas a transfundir.

- Uno fue realizado por el grupo de trabajo colaborativo BEST: se trata de un ensayo de no inferioridad aleatorizado controlado que comparó dosis bajas de plaquetas ($1,5-2,0 \times 10^{11}$) con dosis estándar ($3,0-6,0 \times 10^{11}$). Este estudio fue detenido por el Comité de Seguimiento de Seguridad debido a la aparición de tres

episodios de sangrado graves en el grupo que había estado recibiendo dosis bajas de plaquetas¹².

• El otro lo ha realizado la Red de Estudios Clínicos de Medicina Transfusional y Hemostasis de los NIH de Estados Unidos. Este estudio multicéntrico incluyó tanto a adultos como a niños con periodos prolongados de trombocitopenia y que fueron aleatorizados a recibir una dosis baja ($1,1 \times 10^{11}/m^2$), una dosis estándar ($2,2 \times 10^{11}/m^2$) o bien una dosis alta $4,4 \times 10^{11}/m^2$. En todos ellos el umbral transfusional fue un recuento matinal de plaquetas inferior a $10 \times 10^9/L$.

El objetivo principal del estudio es el porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento con un sangrado mayor o igual al grado 2 de la OMS. El reclutamiento de los 1.350 pacientes se completó hace aproximadamente un año y los resultados se han difundido sólo como resumen en congresos. Se espera una pronta publicación de los resultados.

Conclusiones

A pesar del tiempo transcurrido desde la introducción en terapéutica, aún existen diversos aspectos asociados al uso clínico de la transfusión de plaquetas que están pendientes de una definición clara. La falta de datos objetivos ha limitado el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencias. Recientes estudios aleatorizados han proporcionado inestimable información y se espera que los resultados de otros actualmente en marcha nos permitan enriquecer nuestra práctica basada en evidencias; porque, ante la falta de evidencias, tenemos que conformarnos con las conferencias de consenso y las opiniones de expertos. Pero tenemos que ser muy cautos, dado que los consensos no cuentan con unos precedentes extraordinarios en la historia de la ciencia. En el siglo XVIII el consenso era que el Sol giraba alrededor de la Tierra.

Bibliografía

1. Lozano M, Cid J. Consensus and controversies in platelet transfusion: trigger for indication, and platelet dose. *Transfus Clin Biol.* 2007; 14: 504-8.
2. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB, Oberman H, Popovsky M et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion.* 1995; 35: 498-502.
3. Han T, Stutzman L, Cohen E, Kim U. Effect of platelet transfusion on hemorrhage in patients with acute leukemia. An autopsy study. *Cancer.* 1966; 19: 1937-42.
4. Higby DJ, Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion.* 1974; 14: 440-6.
5. Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P, Remischovsky J, Donaldson MH, et al. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am J Hematol.* 1982; 12: 347-56.

6. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, Birkmann J, Wilhelm M. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 387-92.
7. Development Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA.* 1994; 271: 777-81.
8. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1519-38.
9. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003; 122: 10-23.
10. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood.* 1985; 66: 1105-9.
11. Cid J, Lozano M. Lower or higher doses for prophylactic platelet transfusions: results of a metaanalysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2007; 47: 464-70.
12. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood.* 2009; 113: 1564-73.

TRAZABILIDAD Y SEGURIDAD DE LA TRANSFUSIÓN EN EL HOSPITAL

N. CARPIO, F. MOSCARDÓ,
F. ARRIAGA, M.A. SANZ

Servicio de Hematología y Hemoterapia; Servicio de Transfusión. Hospital Universitario la Fe. Valencia

Introducción

Desde la creación de los bancos de sangre en la década de los años sesenta hasta el reciente decreto del Ministerio de Sanidad¹, en el que se definen las competencias de los Centros y Servicios de Transfusión, la Medicina Transfusional en nuestro país ha seguido una trayectoria diferente a la de otros países de nuestro entorno.

En la década de los sesenta, la creación de grandes hospitales, con una orientación eminentemente quirúrgica, propició el desarrollo de bancos de sangre hospitalarios con un objetivo enfocado al autoabastecimiento. La necesidad de atender la demanda quirúrgica propició el fomento de la donación intrahospitalaria y la obtención de componentes para sus propias necesidades.

En estos años la seguridad transfusional se basaba en dos pilares: la prevención de la transmisión de enfermedades infecciosas por el donante y la realización de pruebas de compatibilidad para evitar la hemólisis. Para la prevención de la hepatitis postransfusional se utilizaban las pruebas serológicas disponibles y cri-

terios de exclusión basados en determinaciones analíticas de eficacia no contrastada. Para la prevención de la hemólisis se desarrolló una gran cantidad de técnicas serológicas enfocadas a la detección sistemática e identificación de anticuerpos, cada vez más complejas, que permitía identificar muchos anticuerpos, algunos sin trascendencia clínica. Pero el desarrollo de la Ley General de Sanidad y la aparición del sida en los años ochenta fueron factores que propiciaron un cambio en la estrategia sobre la seguridad transfusional. Por una parte, se potenció la creación de los centros de transfusión, en los que la unificación de las competencias en la promoción de la donación y en la obtención de componentes, junto con el gran desarrollo de la tecnología implicada en la detección precoz de patógenos en los donantes, propició un alto nivel de seguridad. Por otra parte, esta creación permitió que los servicios de transfusión en el hospital desarrollaran aspectos de la medicina transfusional más específicamente dedicados al cuidado de los pacientes. En este sentido, la creación de los registros de hemovigilancia en la década de los noventa ha permitido constatar que en estos momentos la seguridad transfusional va ligada principalmente no a la transmisión de agentes infecciosos sino a los problemas inmunológicos y no inmunológicos de la transfusión en el ámbito hospitalario.

Los problemas inmunológicos más relevantes se encuentran relacionados con la patología pulmonar aguda asociada a transfusión y la hemólisis originada por los errores de administración de componentes. La sepsis provocada por la transfusión de componentes sanguíneos contaminados se revela como el problema no inmunológico más relevante asociado a transfusión.

En estos momentos, la seguridad transfusional en el hospital pasa, pues, por la detección precoz de los efectos adversos de la misma y una revisión en profundidad de los procedimientos implicados en la transfusión, especialmente en aquellos en los que interviene el ser humano.

Seguridad transfusional en el ámbito hospitalario

Contaminación bacteriana

La contaminación bacteriana de los componentes sanguíneos, especialmente de las plaquetas, sigue provocando en los pacientes altas tasas de morbilidad y mortalidad. El riesgo de contaminación bacteriana de las plaquetas se ha estimado que es 50-250 veces más alto que el riesgo combinado de HIV, VHB, HCV y HTLV-1/2²; esto, unido a que la sepsis asociada a transfusión no está bien reconocida, hace que la prevalencia clínica se halle probablemente infravalorada.

Diversos mecanismos están implicados en esta contaminación; el más importante es posiblemente la contaminación de la flora de la piel en el momento de la donación, y por ello los patógenos más frecuentemente implicados son gérmenes grampositivos, aunque ya Wagner *et al.* en 2004 describieron cómo las bacterias gramnegativas, a pesar de su menor frecuencia, presentan tasas más altas de mortalidad³. Otra de las fuentes posibles de la contaminación bacteriana es la bacteriemia transitoria en el donante en el momento de la donación; a pesar de que este mecanismo parece infrecuente, hay autores que describen un porcentaje de hasta el 34,8% en el origen de complicaciones sépticas⁴.

Los métodos tradicionales de detección de la contaminación bacteriana (medida del pH, nivel de glucosa o tinción de Gram) han mostrado poca sensibilidad para este objetivo, por lo que se han desarrollado otros métodos como el BacT/ALERT (BioMérieux) y el eBDS (Pall). El primero está basado en la detección de CO₂ producido al proliferar los microorganismos y el segundo se basa en la medida del consumo de O₂ cuando existen bacterias en el medio. También se ha empleado la tecnología molecular para la detección de RNA de los ribosomas de una gran variedad de bacterias pero la principal problemática asociada a este método radica en la dificultad de estandarizar esta técnica en la rutina diaria. Finalmente se han desarrollado técnicas de inactivación de patógenos que permitirían inactivar los virus y bacterias presentes en los concentrados de plaquetas. Se han descrito dos métodos: el INTERCET (Cerus Corporation), que utiliza amotosaleno como psoraleno para impedir la replicación de los virus, y el sistema MIRASOL (Navigant Biotechnologies), que usa la riboflavina para este mismo propósito.

A pesar de todos estos avances, en la medicina transfusional la contaminación bacteriana constituye todavía un problema importante y posiblemente poco diagnosticado debido a la asociación frecuente de pacientes en tratamiento antibiótico que reciben simultáneamente plaquetas por su patología de base.

Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (LPA-AT/TRALI)

La sobrecarga pulmonar de causa transfusional es una complicación poco frecuente y de reciente descripción. Hasta 1985 sólo se habían descrito 35 casos, pero a partir de entonces los casos de TRALI descritos en la literatura se han incrementado notablemente. Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de un cuadro agudo de insuficiencia respiratoria desarrollada dentro de las seis horas siguientes a la transfusión. Se acompaña de taquipnea, a veces con hipotensión, hi-

poxemia aguda con disminución de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 300 mmHg. Y radiológicamente aparecen infiltrados pulmonares compatibles con edema pulmonar indistinguibles de otras causas de edema agudo de pulmón. El tratamiento incluye en numerosas ocasiones un soporte respiratorio agresivo con oxigenoterapia y ventilación asistida y, como en otros casos de edema de pulmón y distrés respiratorio agudo, administración de corticoides y diuréticos.

La mortalidad varía desde el 5% hasta el 25%⁵ y el diagnóstico diferencial hay que hacerlo con otras causas de sobrecarga pulmonar como son la insuficiencia cardiaca, reacción anafiláctica con distrés respiratorio y el causado por contaminación bacteriana de un producto transfundido.

Los componentes implicados con mayor frecuencia son los que contienen plasma, en primer lugar las plaquetas, seguido del plasma fresco y hematíes⁶; también se han descrito casos de LPA-AT debidos a la infusión de inmunoglobulinas⁷, pero el mecanismo fisiopatológico por el que se produce esta lesión pulmonar aún no está totalmente aclarado. Se habla de un doble mecanismo:

1. Por un lado, el paso de anticuerpos del donante frente a antígenos en la superficie de los leucocitos del receptor originarían un complejo antígeno-anticuerpos que provocaría la lesión pulmonar; es el mecanismo inmunológico^{8,9}.

2. Otra hipótesis no inmunológica habla de situaciones especiales del paciente, como la sepsis o un traumatismo, que producirían una activación del endotelio pulmonar y un secuestro de neutrófilos con la consiguiente liberación de citocinas¹⁰.

Un mejor reconocimiento de este cuadro y los protocolos transfusionales cada vez más agresivos han hecho que, en los últimos años, sean una causa frecuente de mortalidad relacionada con la transfusión en los Estados Unidos¹¹.

Hemólisis asociada a transfusión

Tradicionalmente la hemólisis ha sido uno de los efectos adversos que más han preocupado a los profesionales de la transfusión. Para su prevención se ha desarrollado a lo largo de los años un sinnúmero de métodos de aglutinación, soluciones potenciadoras y fases térmicas con el fin de identificar y prevenir la incompatibilidad entre donante y receptor. Pero, veinte años después –en que ya disponemos de medios de aglutinación muy sensibles, se ha informatizado la gestión transfusional, se han automatizado las determinaciones y se ha reducido el impacto del error humano en el área del laboratorio–, la tasa de hemólisis asociada a errores humanos en la administración de componentes apenas ha cambiado.

El error humano, fuera del área de laboratorio, se origina en varios momentos clave del proceso transfusional como la prescripción del componente, la extracción de muestras de sangre para pruebas de compatibilidad, la búsqueda de registros anteriores y transfusión a pie de cama.

Prescripción de componentes sanguíneos

Al analizar conjuntamente los errores que hemos detectado antes y después de la transfusión en nuestro centro, llama la atención que el 25% de los casos corresponden a errores de prescripción¹². En este sentido, aunque el resto de los procedimientos se realicen correctamente, si no hay una discrepancia con el grupo histórico o no se valora el tipo de componente solicitado con el dato de laboratorio que avala la solicitud, se produce la administración errónea. Breannan *et al.* estudiaron una de las razones que llevaron al error de prescripción en la Clínica Mayo, de Estados Unidos, y observaron que, al retirar la obligación de doble identificación del paciente (tarjeta impresa adhesiva y registros escritos a mano), aumentaba el número de errores de prescripción, volviendo a los niveles anteriores cuando se reinstauraba la sistemática anterior¹³. Es de prever que el uso generalizado de las etiquetas adhesivas de identificación van a incidir en un aumento de los errores en esta fase de la transfusión. En este sentido, la implantación de la prescripción electrónica podría ser la solución al problema de la identificación de volantes.

Extracción de muestras de sangre para pruebas de compatibilidad

Desde el punto de vista de la seguridad de los pacientes, la extracción correcta de la muestra de sangre para las pruebas de compatibilidad es un paso primordial para garantizar la seguridad transfusional. Los errores en esta fase pueden iniciar una cadena de eventos difíciles de detectar si el paciente no tiene registros anteriores en el banco de sangre, y que pueden terminar en la administración de sangre ABO incompatible. Dos son los errores más frecuentes detectados en esta fase: muestras correctamente etiquetadas que contienen la sangre de otro paciente y muestras etiquetadas de forma incorrecta.

Estudios previos han reportado hasta un 14% de errores en la extracción de muestras como causa de la administración de sangre ABO incompatible (Linden *et al.*¹⁴). Pero, a pesar de la trascendencia de los errores, pocos estudios han mostrado la frecuencia de los mismos. Para determinar la verdadera incidencia de este problema, la BEST Working Party de la Sociedad

Internacional de Transfusión realizó un estudio prospectivo multicéntrico en el que se analizaba los errores en la fase de extracción de muestras (Dzik *et al.*¹⁵). Este estudio recogió información de la extracción de aproximadamente 700.000 muestras en 10 países y concluyó que la frecuencia de muestras inaceptables para transfusión oscilaba entre 1 de cada 3 hasta 1 de cada 60.000.

Este amplio margen sugiere un bajo grado en la estandarización del protocolo de extracción de muestras. En este sentido es importante señalar cómo políticas estrictas en el etiquetado de los tubos que se van a utilizar para la extracción de muestras redundan en una disminución de los errores, tal y como demostraron Lamadue *et al.*¹⁶. Más recientemente, en un trabajo de nuestro grupo se refleja cómo el uso de pulseiras identificativas antes de la extracción de muestras, acompañado de una política estricta de recepción de éstas, permite que la tasa de errores en esta fase sea notablemente inferior a la que se produce en muestras de otras áreas, no implicadas en transfusión.

Búsqueda de registros anteriores

Otra de las causas que pueden terminar en una administración incorrecta son los errores en los registros históricos. Nosotros hemos detectado pacientes con datos de filiación similares, salvo la fecha de nacimiento, lo que ocasionalmente se tradujo en un error transfusional. En este sentido se han publicado, al menos, dos trabajos donde la causa de la transfusión errónea se debió a la usurpación de identidad de un paciente por otro^{17,18}. Este factor habrá que tenerlo muy en cuenta porque va asociado directamente a la inmigración y sólo podemos detectarlo cuando el grupo de la muestra actual no coincide con la histórica.

Administración de sangre en la cabecera del paciente

Tradicionalmente, la identidad del paciente en el momento de la transfusión se realizaba comprobando, además de los datos de filiación, el grupo ABD en la cabecera del paciente. Este procedimiento, debido a la disparidad de personal que puede realizarlo, es complejo de estandarizar, y su cumplimiento, difícil de verificar. La escasa especificidad que presenta la realización de ABD en el momento de la transfusión ha sido analizada ya por varios autores. Migeot, en Francia, compara el entrenamiento del personal y dos dispositivos manuales de comprobación de ABD, y concluye que el factor predictivo más importante en la correcta identificación es la experiencia del personal en transfusión¹⁸. En esta misma línea, otros autores concluyen

que este tipo de pruebas no garantiza suficientemente la seguridad transfusional.

Parece, por tanto, que la identificación del paciente en la extracción de muestras para pruebas de compatibilidad y en el momento de la transfusión es clave en el proceso de seguridad transfusional. En principio cualquier sistema es adecuado, pero el incumplimiento de los procedimientos por errores humanos nos muestra que la estrategia de identificación de pacientes debe basarse en dos principios: los procedimientos de calidad y la tecnología apropiada que ayude a disminuir el error humano.

La implementación de un adecuado sistema de calidad que incluya la validación de los procedimientos de trabajo, la monitorización de su eficacia, un plan de formación continuada y una delimitación clara de las responsabilidades de todo el personal implicado en la transfusión son elementos imprescindibles para asegurar la calidad del proceso transfusional. Pero actualmente la tecnología ha permitido desarrollar dispositivos electrónicos que permiten la identificación de pacientes, de muestras y de componentes; en este sentido, en una reciente revisión de la utilización de estos dispositivos realizada por Pagliaro *et al.* se señala la necesidad de integrar estos dispositivos en los servicios de transfusión del hospital y se apunta cómo muchos de ellos tienen una relación coste/eficacia adecuada, para concluir en la necesidad de implementar estos dispositivos, a pesar de que el montante económico viene siendo la razón de su escasa implantación.

Conclusión

- Los efectos adversos graves relacionados con la transfusión están hoy relacionados con los efectos inmunológicos y no inmunológicos que la transfusión provoca en los pacientes. Entre ellos destacan por su frecuencia y gravedad la contaminación bacteriana de los componentes y la patología aguda pulmonar relacionada con la transfusión.
- En el hospital poco podemos hacer para la prevención de tales efectos. La inactivación de componentes podría redundar en el control de la contaminación, y la puesta en práctica de políticas encaminadas a la selección del plasma para transfusión podría incidir en una disminución de los problemas pulmonares.
- Finalmente, el otro gran problema en la seguridad transfusional es la hemólisis relacionada con la transfusión, generalmente por errores en la administración de componentes. En este sentido, los protocolos de identificación de pacientes, muestras y componentes son la base para mejorar estos resultados y el camino por el que va a mejorar la seguridad transfusional en los próximos años.

Bibliografía

1. 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. Madrid: BOE. p. 44626-31.
2. Védy D, Robert D, Gasparini D, Canellini G, Waldvogel S, Tissot JD. Bacterial contamination of platelet concentrates: pathogen detection and inactivation methods. *Hematology Reviews*. 2009; 1 (e5): 22-8.
3. Wagner SJ. Transfusion transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*. 2004; 86: 157-63.
4. Ness P, Braine H, King K, et al. Single donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion*. 2001; 41: 857-61.
5. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*. 1997; 37: 719-25.
6. Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev*. 1999; 13: 177-86.
7. Ritz A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*. 2001; 41: 264-8.
8. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985; 25: 573-7.
9. Kopko P, Popovsky MA, MacKenzie M, et al. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2001; 41: 1244-8.
10. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*. 1997; 37: 719-25.
11. Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004; 18: 184-8.
12. Carpio N, Moscardó F, Vaquero I, Arriaga F, Sanz J, Sanz MA. Analysis of transfusion errors and near-miss events in a blood bank service: results of the Hemovigilance Program. XXXth International Congress of the ISBT. Macao (China), June 7-12 2008. Comunicación oral. Resumen número 573, code 2C-S06-04.
13. Breannan S, Foss ML. Ordering blood for the wrong patient. Getting inside the minds of ordering physicians. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 1337-9.
14. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion*. 2000; 40: 1207-13.
15. Dzik WH, Murphy ME, Andreu G, et al. An international study of the performance of sample collection from patients. *Vox Sanguinis*. 2003; 85: 40-7.
16. Lamadue JA, Boyd JS, Ness PM. Adherence to a strict specimen-labelling policy decreases the incidence of erroneous blood grouping of blood bank specimens. *Transfusion*. 1997; 37: 1169-72.
17. Chiaroni J, Legrand D, Dettori I, et al. Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals. *Transfusion*. 2004; 44: 860-4.
18. Zimmermann R, Zingsem J, Weisbach V, et al. ABO discrepancy by usurpation of identity. *Transfusion*. 2005; 45: 454-5.
19. Migeot V, Ingrand I, Salmi LR, et al. Reliability of bedside ABO testing before transfusion. *Transfusion*. 2002; 42: 1348-55.
20. Pagliaro P, Rebullà P. Transfusion recipient identification. *Vox Sanguinis* 2006; 91: 97-101.