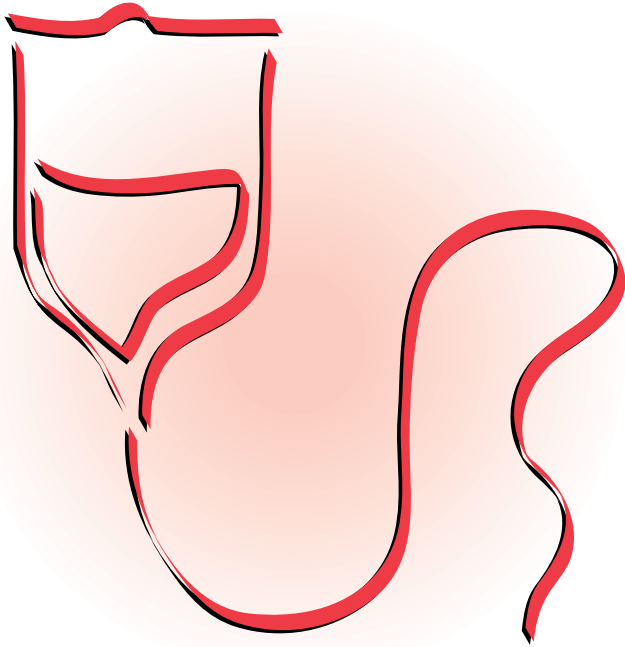




ASOCIACION COLOMBIANA DE FACULTADES
DE MEDICINA- ASCOFAME -

• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



MEDICINA TRANSFUSIONAL EN SITUACIONES ESPECIALES

Dr. Armando Cortés Buelvas
Dr. Pedro Rovetto
Dr. Fabio Pereira
Dr. Alvaro Gómez
Dra. Marcela Granados

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Armando Cortés Buelvas
Médico especialista en Patología Clínica
Profesor Titular y Jefe del Departamento de Patología
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dr. Pedro Rovetto
Médico especialista en Patología Clínica
Profesor Asociado Departamento de Patología
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali

Dr. Fabio Pereira
Médico especialista en Hematología y Pediatría
Profesor Titular Departamento de Pediatría
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali

Dr. Alvaro Gómez
Médico especialista en Medicina Interna y Hematología
Instituto de los Seguros Sociales-Cali

Dra. Marcela Granados.
Médica Especialista en Cuidados Intensivos.
Fundación Valle del Lili, Cali

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Dr. Alvaro Pineda
Director Banco de Sangre Clínica Mayo
Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

Dr. Benjamin Lichtiguer
Director Departamento de Medicina de Laboratorio
Anderson Cancer Center,
Houston, Texas, Estados Unidos
Asesores Internacionales

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE	
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	15
1. TRANSFUSION AUTOLOGA	16
1.1. Donación autóloga preoperatoria	16
1.1.1. Definición.	16
1.1.2. Beneficios	16
1.1.2.1. Para el paciente:	16
1.1.2.2. Para las instituciones	17
1.1.3. Limitaciones	17
1.1.4. Indicaciones	17
1.1.5. Contraindicaciones	18
1.2. Hemodilución normovolémica aguda	19
1.2.1. Definición	19
1.2.2. Beneficios	19
1.2.3. Indicaciones	19
1.2.4. Contraindicaciones	20
1.2.5. Estudios futuros	20
1.3. Rescate perioperatorio de glóbulos rojos	20
1.3.1. Definición	20
1.3.2. Beneficios	20
1.3.3. Indicaciones	21
1.3.4. Limitaciones	21
1.3.5. Futuros estudios	21
2. EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSION DE SANGRE Y	
COMPONENTES SANGUÍNEOS	21
2.1. Descripción	21
2.2. Recomendaciones para estudio y decisión	27
3. CITAFERESIS TERAPEUTICA	27
3.1. Eritrocitaféresis	27
3.2. Leucocitaféresis	27
3.3. Plaquetoféresis	28

3.4. Plasmaféresis terapéutica	28
3.4.1. Síndromes de hiperviscosidad	30
3.4.2. Enfermedades metabólicas	30
3.4.3. Alteraciones inmunes	30
3.4.4. Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	31
3.5. Recomendaciones	32
3.6. Investigaciones futuras	32
4. TRATAMIENTO DE LAS ANORMALIDADES HEMOSTATICAS	
EN LA HEMOFILIA	32
4.1. Dosificación y administración del factor VIII	33
4.2. Profilaxis primaria	34
4.3. Desmopresina	34
4.4. Agentes antifibrinolíticos	35
4.5. Concentrados disponibles para tratar la hemofilia B	35
4.5.1. Dosificación y administración de factor IX	36
5. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	36
5.1. Tratamiento	37
6. TRANSFUSIONES EN TRASPLANTES	38
6.1. Introducción	38
6.2. Objetivos	38
6.3. Indicaciones	38
6.4. Recomendaciones	38
7. TRANSFUSIONES EN ONCOLOGIA	41
7.1. Introducción	41
7.2. Objetivo	41
7.3. Indicaciones	41
7.4. Recomendaciones	41
7.4.1. Transfusión de glóbulos rojos	41
7.4.2. Transfusión de plaquetas	42
7.4.3. Transfusión de granulocitos	42
7.4.4. Irradiación de componentes sanguíneos	42
8. TRANSFUSIONES EN PEDIATRIA	42
8.1. Transfusiones de glóbulos rojos	43
8.1.1. Pérdidas agudas	43
8.1.2. Anemia crónica	43

8.1.3. Productos a transfundir	44
8.1.3.1. Sangre completa	44
8.1.3.2. Glóbulos rojos empacados	44
8.1.3.2.1. Transfusión neonatal	44
8.1.4. Recomendaciones	45
8.1.4.1. Glóbulos rojos en pacientes menores de cuatro meses	45
8.1.4.2. Glóbulos rojos en pacientes mayores de cuatro meses	45
8.2. Transfusión de plaquetas	46
8.2.1. Criterios para transfundir plaquetas	47
8.2.2. Dosis de plaquetas	47
8.2.3. Indicaciones clínicas	47
8.2.3.1. Falla medular	47
8.2.3.2. Destrucción plaquetaria	47
8.2.3.2.1. Mecanismos no inmunes	47
8.2.3.2.2. Mecanismos inmunes	48
8.2.3.2.3. Trombocitopenia neonatal	48
8.2.4. Recomendaciones	48
8.2.4.1. Para recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación)	48
8.2.4.2. En todos los otros casos	48
8.3. Transfusiones de plasma y crioprecipitado	49
8.4. Recomendación de investigación	49
BIBLIOGRAFIA	50

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. TRANSFUSION AUTOLOGA

El aumento en el reconocimiento de las complicaciones infecciosas derivadas de la transfusión de sangre homóloga (1), ha suscitado un interés en alternativas de transfusión, como la autóloga. La transfusión autóloga fue inicialmente descrita por Grant en 1921 (2); sin embargo, después de esta publicación el término fue ignorado, y el segundo informe aparece publicado en 1971 por Milles (3).

Posteriormente creció el interés y en 1983 aparece una comunicación de la Asociación Americana de Bancos de Sangre indicando que el número de instituciones que en el momento ofrecían este procedimiento había aumentado cuatro veces (4).

Finalmente, con el reconocimiento de la epidemia del SIDA en 1981 creció el interés en los programas de autodonación, y de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Bancos de Sangre publicadas en 1990, el 6% de las unidades de sangre colectadas en sus instituciones asociadas, eran de tipo autólogo (5). Es claro que ésta modalidad de transfusión tiene su puesto en la actualidad, dentro de la medicina transfusional.

La transfusión autóloga incluye: la donación autóloga preoperatoria, la hemodilución normovolémica aguda y el rescate intraoperatorio y postoperatorio de glóbulos rojos.

1.1. Donación autóloga preoperatoria

1.1.1. Definición.

La donación autóloga preoperatoria se refiere al procedimiento a través del cual se extrae sangre a un paciente días o semanas antes de un procedimiento quirúrgico; ésta sangre es procesada y almacenada en el banco de sangre y luego reinfundida al paciente durante o después de la cirugía.

1.1.2. Beneficios

1.1.2.1. Para el paciente:

1. Disminuye la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.

El riesgo de adquirir una enfermedad infecciosa a través de una transfusión autóloga se acerca a 0%; no es absolutamente cero, pues es posible que ocurran errores humanos de transfusión de sangre de otro donante, hasta con el 0.9 % de las unidades colectadas (6,7). Teniendo en cuenta esta posibilidad, aunque muy baja pero existente, la donación autóloga disminuye la posibilidad de adquirir una enfermedad infecciosa. (Evidencia III).

2. Disminuye las reacciones postransfusionales.

Varios estudios soportan este concepto, en lo que se refiere a las reacciones hemolíticas, reacciones febriles, aloinmunización de eritrocitos, leucocitos y plaquetas y la eliminación de la reacción injerto vs. huésped (7-14). (Evidencia II y III).

3. Es posible que se disminuya la recurrencia de cáncer.

En un estudio publicado en pacientes con cáncer colorrectal, los pacientes que recibieron sangre homóloga tuvieron más recurrencia del cáncer que los que no la recibieron (15). En otro estudio se incluyeron pacientes oncológicos en general, y se comparó la evolución de los pacientes que recibieron sangre homóloga vs. autóloga en el perioperatorio, observándose mejores resultados en aquellos que recibieron sangre autóloga (16). (Evidencia II y III).

4. Se aumenta la disponibilidad de sangre grupo específico y compatible.

Este beneficio es mayor en pacientes con grupos sanguíneos raros y en pacientes con autoanticuerpos (17). (Evidencia IV).

1.1.2.2. Para las instituciones

El beneficio más claro para las instituciones es la generación de productos sanguíneos adicionales de personas que van a requerirlos. Otro beneficio, dependiente de las políticas de cada institución, es la posibilidad de utilización homóloga de las unidades de sangre donadas autólogamente, pero no requeridas posteriormente (17). (Evidencia IV).

1.1.3. Limitaciones

1. El donante/ paciente requiere mayor tiempo en la atención en los bancos de sangre que otro donante (17). (Evidencia IV).

2. Las unidades no utilizadas por el donante / paciente, dependiendo de las políticas de cada institución, son desechadas (17). (Evidencia III).

3. Las dos limitaciones anteriores hacen que la transfusión autóloga sea más costosa que la convencional (18). (Evidencia III).

4. Puede existir la posibilidad de error en la transfusión y por lo tanto hacer uso de sangre de otro donante (18). (Evidencia III).

5. Si la cirugía es cancelada o pospuesta se pueden perder unidades previamente donadas (18). (Evidencia III).

6. Varios estudios han demostrado que aproximadamente 50% de las unidades donadas en el preoperatorio no se usan (30). (Evidencia III).

1.1.4. Indicaciones

Hay grupos específicos de pacientes que han sido valorados en diferentes estudios:

1. Cirugía cardiotorácica: La donación para preoperatoria está indicada en todos los pacientes que van a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea de una manera electiva y sin contraindicaciones (19). (Recomendación Grado B).

2. Cirugía ortopédica: En pacientes que van a ser llevados a reemplazos de articulaciones y cirugías de columna (20). (Recomendación Grado B).

3. Cirugía urológica: Para prostatectomía radical (21). (Recomendación Grado B).

4. En embarazo: Aunque la necesidad de transfusiones durante el embarazo es poca, existe el riesgo de las transfusiones homólogas. Hay un estudio de pacientes con placenta previa que hicieron donación autóloga

preoperatoria con buenos resultados (22); sin embargo, en otro tipo de pacientes obstétricas el costo-beneficio no ha sido demostrado (embarazos gemelares u otras condiciones asociadas con incremento del sangrado al momento del parto) (23). (Recomendación Grado B).

5. Cirugía pediátrica: La utilización de la donación autóloga preoperatoria en niños es relativamente reciente y aun cuando existen estudios que recomiendan usarla con cautela por la dificultad del acceso venoso y colaboración (24), en otros se ha documentado beneficio (25). (Recomendación Grado C).
6. Cirugía electiva en pacientes con cuadro clínico que sugiera una pérdida aumentada de sangre en la cirugía (Ej; enfermedad de von Willebrand's). (Recomendación Grado C).

En términos generales, se considera que todos los pacientes relativamente sanos que van a un procedimiento quirúrgico electivo, en donde el riesgo de perder de 500-1.000 cc de sangre es mayor del 5-10 %, son buenos candidatos a este programa (7, 26). (Recomendación Grado B).

7. Un incremento del uso de sangre puede ocurrir cuando los componentes autólogos están disponibles; se recomienda una política apropiada para ordenar la práctica de la transfusión de sangre autóloga (Ej; nivel de hemoglobina menor de 9 g/dl). (Recomendación Grado B).

1.1.5. Contraindicaciones

1. Infecciones bacterianas agudas: debido a que los pacientes con infecciones activas pueden estar bacterémicos, y al retirar y almacenar la sangre las bacterias pueden proliferar y luego producir reacciones fatales. Se ha descrito infección por *Yersinia enterocolitica* transmitida por donación autóloga preoperatoria (27). (Recomendación Grado D).
2. Los pacientes que van a ser llevados a cirugía cardíaca deben ser evaluados previamente a la donación. Está contraindicada en pacientes con estenosis aórtica significativa, angina inestable frecuente y/o prolongada, enfermedad coronaria con compromiso del tronco de la coronaria izquierda, enfermedad cardíaca cianótica e hipertensión arterial no controlada (28). (Recomendación Grado D).
3. Pérdida de la conciencia: No se deben aceptar para el procedimiento pacientes con epilepsia o con antecedentes de reacciones vasovagales severas durante una donación de sangre previa (28). (Recomendación Grado D).
4. Alteraciones del flujo placentario: No se deben aceptar pacientes en embarazo con antecedentes de hipertensión arterial, pre-eclampsia, toxemia o diabetes mellitus, debido a que estas entidades están asociadas a disminución del flujo placentario y retardo del crecimiento intrauterino (25). (Recomendación Grado D).
5. Pacientes en riesgo de sobrecarga de volumen (29). (Recomendación Grado D).
6. Pacientes con niveles de hemoglobina menores de 11 g/dl. (Recomendación Grado D).
7. Se desaconseja en procedimientos no asociados ordinariamente con la necesidad de transfusión (ej; resección transuretral de próstata,

histerectomía vaginal, parto vaginal o cesárea de rutina). (Recomendación Grado E).1.1.6. Futuros estudios

La relación costo-beneficio, desde el punto de vista económico. Se plantea la posibilidad de realizar estudios que demuestren la “no” necesidad de hacer pruebas serológicas a todas las bolsas de sangre extraídas al paciente, sino exclusivamente a la primera y a la última, con el objetivo de disminuir costos sin alterar la seguridad de la autotransfusión.

1.2. Hemodilución normovolémica aguda

1.2.1. Definición

La hemodilución normovolémica aguda se refiere al procedimiento a través del cual, inmediatamente antes o después de la inducción anestésica para un procedimiento quirúrgico, se extrae sangre a un paciente y su volumen es reemplazado con soluciones cristaloides o coloides, para retornarla nuevamente al paciente de acuerdo con las pérdidas sanguíneas intraoperatorias (31).

1.2.2. Beneficios

La hemodilución normovolémica aguda comparte los beneficios de todos los tipos de transfusiones autólogas y agrega otros exclusivos de ella:

1. Disminuye la utilización de sangre homóloga (32,33,34). (Nivel de Evidencia I y III).
2. Al disminuir la utilización de sangre homóloga disminuye la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas y de reacciones transfusionales (35). (Evidencia Grado III y IV).
3. A diferencia de la donación autóloga preoperatoria, la hemodilución normovolémica aguda no tiene las alteraciones bioquímicas asociadas con el almacenamiento (36). (Nivel de Evidencia III).
4. Debido a que la sangre retirada es mantenida a temperatura ambiente, se conserva la función plaquetaria (35). (Nivel de Evidencia IV).
5. La pérdida de glóbulos rojos durante una cirugía es menor cuando se utiliza esta técnica. Así, un paciente con hematocrito de 40% y sangrado de 1.000 cc, pierde 400 cc de glóbulos rojos, mientras si el hematocrito es 25% pierde 250 cc (35). (Evidencia Grado IV).
6. Una ventaja adicional es la posible mejoría en la perfusión tisular debido a la disminución de la viscosidad (35). (Nivel de Evidencia V).

1.2.3. Indicaciones

En términos generales, la hemodilución normovolémica estaría indicada en pacientes adultos con hematocrito mayor de 34%, en quienes se espera que van a sangrar más de 1.000 cc durante cirugía (37). (Recomendación Grado B).

1. Cirugía cardíaca: los beneficios de la hemodilución normovolémica en cirugía cardíaca, ya sea antes de introducir una cánula al paciente

a través de una vía venosa central, o después de hacerlo a través del reservorio de cardiotorax (sangre heparinizada), han sido documentados desde hace varias décadas (38-42). (Recomendación Grado B).

2. Cirugía ortopédica: esta técnica ha sido empleada con éxito en pacientes que van a ser intervenidos para reemplazo total de cadera y cirugía de columna (32,43). (Recomendación Grado B).
3. Cirugía general y vascular (34,44,45). (Recomendación Grado B).
4. Cirugía urológica, ginecológica y oncológica (33). (Recomendación Grado C).

1.2.4. Contraindicaciones

1. Anemia: es inapropiado utilizar esta técnica cuando la hemoglobina es menor de 11 g/dl (37). (Recomendación Grado D).
2. Los pacientes con incapacidad para manejar cambios agudos en el volumen sanguíneo, como aquellos con falla renal o con disfunción cardíaca severa, no son buenos candidatos para este procedimiento (37). (Recomendación Grado D).
3. Esta técnica no debe ser utilizada cuando no es posible obtener un acceso vascular adecuado, una monitoría adecuada o no se tiene la experiencia requerida (37). (Recomendación Grado D).

1.2.5. Estudios futuros

Se requieren estudios prospectivos, bien diseñados, que puedan mejorar los niveles de evidencia sobre el beneficios de la hemodilución normovolémica.

1.3. Rescate perioperatorio de glóbulos rojos

1.3.1. Definición

El rescate perioperatorio de glóbulos rojos se refiere al procedimiento a través del cual se recolecta la sangre de un paciente, perdida durante la cirugía o por la herida quirúrgica en el postoperatorio temprano, para luego ser reinfundida a este mismo paciente (46).

La recuperación de glóbulos rojos puede hacerse de tres formas:

Con equipos especialmente diseñados.

Reinfundiendo la sangre sin procesar, recolectada en un reservorio.

Con equipos simples de reinfusión.

1.3.2. Beneficios

El rescate perioperatorio de glóbulos rojos comparte beneficios con los otros dos métodos de autotransfusión, y tiene otros inherentes a este procedimiento:

1. Disminuye la utilización de sangre homóloga (47).
2. Al disminuir la utilización de sangre homóloga disminuye la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas y de reacciones transfusionales (48).

3. A diferencia de la donación autóloga preoperatoria, esta técnica es logísticamente más fácil de realizar y no está afectada por las cancelaciones de las cirugías (46). (Evidencia IV).
4. Puede utilizarse en casos de urgencias y emergencia (46). (Evidencia IV).
5. Es útil en pacientes anémicos (46). (Evidencia IV).
6. Es útil como alternativa de transfusión y complemento de la sangre homóloga en pacientes que son llevados a cirugías grandes, con sangrado abundante (46). (Evidencia IV).
7. Es útil en pacientes con autoanticuerpos y sangrados abundantes en cirugía. (Evidencia IV).

1.3.3. Indicaciones

1. Cirugía cardíaca: la evidencia indica una reducción importante en la necesidad de sangre homóloga en pacientes que van a cirugía cardíaca y no pueden tener otro tipo de autotransfusión, como la donación autóloga preoperatoria o la hemodilución normovolémica aguda (49,50,51). (Recomendación Grado B).
2. Cirugía vascular: durante cirugía de aneurisma de aorta abdominal (52,53). (Evidencia Grado III).
3. Trauma: durante cirugía de trauma sin contaminación intestinal, el uso de esta técnica puede significar la vida de un paciente (47,54). (Recomendación Grado B).
4. Cirugía de hígado: en trasplante de hígado y cirugía de carcinoma hepático (55). (Recomendación Grado C).

1.3.4. Limitaciones

Esta técnica tiene algunos inconvenientes, que en un momento dado podrían ser deletéreos para los pacientes, como son trombocitopenia, coagulopatía dilucional, contaminación bacteriana, enzimas pancreáticas, reinfusión de células con cáncer, microembolismos y embolismo aéreo, por lo que se recomienda su uso por parte de personas y entidades entrenadas en el procedimiento.

1.3.5. Futuros estudios

Se requieren estudios prospectivos bien diseñados para ampliar el grupo de pacientes que se beneficiarían de esta técnica

2. EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSION DE SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS

2.1. Descripción

1. El primer hecho que debe quedar claro en una discusión sobre los efectos adversos transfusionales, es que en opinión de expertos reconocidos el riesgo nunca va a ser "cero". En otras palabras, la transfusión de sangre y componentes sanguíneos siempre conlleva un peligro reconocible o

no, y a veces importantes efectos adversos que no pueden prevenirse por completo.

2. La importancia de estos efectos adversos es imposible de cuantificar en muchos casos, por muchas causas; por ejemplo:
 - a. La definición de la enfermedad o efecto adverso (inmunosupresión post-transfusional, hepatitis vs. "transaminitis", por ejemplo).
 - b. La alta mortalidad no transfusional en pacientes transfundidos (ancianos, politraumatizados, pacientes oncológicos).
 - c. La sobrevida de pacientes transfundidos, necesaria para reconocer ciertos efectos adversos, debe ser muy prolongada (infección por HTLV-1, CMV, algunas hepatitis virales).

Por todas estas razones, los estudios controlados y randomizados para evaluar medidas preventivas y recomendaciones generales válidas son siempre susceptibles de crítica epidemiológica y la evidencia tipo "opinión de expertos" se refiere siempre a la experiencia particular de transfusión de pacientes específicas en uno u otro tipo de práctica médica y quirúrgica específica.

3. El primer principio a tener en cuenta para prevenir los efectos adversos de la transfusión es procurar el mejor donante de sangre:

- a. Donantes repetidos preferiblemente.
- b. Donantes anónimos, voluntarios y filantrópicos como base principal del "pool" (reserva) de sangre donada.
- c. La donación directa (sobretudo intrafamiliar) debe ser considerada no anónima, no filantrópico y probablemente voluntaria.
- d. La donación autóloga es la más recomendable para evitar efectos adversos (teniendo en cuenta los pocos efectos adversos de la misma donación autóloga: anemia, hipovolemia, etc.).

Debe evitarse, en lo posible, el "cross-over" (cambio en uso) de las donaciones: no usar para cualquier paciente, en caso de necesidad o urgencia, sangre recogida como donación directa para otro paciente o donación autóloga por otro paciente.

4. El segundo principio básico en la práctica transfusional es reducir el uso de sangre a transfusiones necesarias y útiles. Debe evitarse la transfusión "opcional", "beneficiosa" (sin establecer su necesidad real), "de una unidad", "para mejorar el estado general del paciente", «transfusiones de sangre completa», etc.

Estos dos principios básicos y generales (mejorar la calidad del donante y prohibir el uso innecesario de sangre) deben pertenecer a las políticas y estrategias del Banco de Sangre y del Comité de Transfusión de la Institución y aunque no sean parte de una guía terapéutica para el uso de personal de salud y pacientes (como ésta) el receptor (paciente) y ordenador (médico) de la transfusión deben asegurarse de que la institución de salud trate de procurar los mejores donantes y evite al máximo el uso innecesario de sangre y derivados.

Describiremos los efectos adversos de la transfusión en cuatro grupos (6-9) dependiendo de si el efecto es agudo (horas o días) o crónico (semanas, meses, años) y de si su mecanismo básico es inmune o

predominantemente no inmune. Se anotará en cada efecto su mecanismo más importante o frecuente, no único.

5. Efecto adverso agudo inmune:

- a. Reacción hemolítica aguda. Mecanismo: hemólisis intravascular por anticuerpos contra grupos ABO, Rh, Duffy, MNS, Kell, Kidd, Lewis y otros.
- b. Reacción febril no hemolítica. Mecanismo: anticuerpos del receptor contra leucocitos en producto transfundido.
- c. Reacción alérgica o anafiláctica. Mecanismo: anticuerpo preformado en receptor contra antígeno (proteína plasmática) en producto transfundido.
- d. Síndrome de dificultad respiratoria tipo adulto ("Pulmón de Choque") post-transfusional (TRALI, en inglés). Mecanismo: anticuerpos anti-leucocitarios (leucoaglutininas) en plasma transfundido contra leucocitos del receptor.
- e. Púrpura postransfusional. Mecanismo: transfusión de antígeno plaquetario (PL-AI) en producto (cualquier producto con células) a paciente (paradójicamente negativo a PL-AI en sus plaquetas) que dispara formación de anti PL-AI y lleva a trombocitopenia.

6. Efecto adverso agudo no inmune:

- a. Sepsis por contaminación bacteriana de producto transfundido. Mecanismo: bacterias Gram positivas y Gram negativas en plaquetas; *Yersinia enterocolitica* y *Pseudomonas psycrofilicas* (resistentes al frío) en productos eritrocitarios; *P. aeruginosa* y *P. cepacia* en plasma congelado y crioprecipitado descongelado en agua contaminada.
- b. Sobrecarga circulatoria. Mecanismo: insuficiencia cardíaca congestiva por mecanismo no-inmune en paciente transfundido.

7. Efecto adverso crónico no inmune:

Hemosiderosis. Mecanismo: sobrecarga de Fe++ por transfusiones repetidas.

8. Efecto adverso crónico inmune:

- a. Reacción hemolítica crónica. Mecanismo: hemólisis extravascular por anticuerpos producidos de-novo (por primera vez, por memoria inmune) en receptor, usualmente contra grupos Rh, P, Duffy, MNS, Lutheran, Kell, Kidd. Es conveniente recordar en este momento grupos eritrocitarios no asociados a hemólisis: Xg, Chido/Rogers, Cost/York, Krops/McCoy, JMH, Holly/Gregory, Bg.
- b. Enfermedad Injerto-contra-Huésped (EICH, GVH en inglés) en paciente transfundido. Mecanismo: linfocitos transfundidas muestran reacción de rechazo contra paciente receptor de transfusión. Clásicamente se ha reconocido una EICH "aguda" (8-10 días) y una EICH "crónica" (semanas-meses), pero la distinción entre ambas no es clara.
- c. Inmunosupresión transfusional. Mecanismo: mayor incidencia de infecciones y recidivas de neoplasia en pacientes transfundidos, aparentemente debidas a disturbio inmunológico transitorio.
- d. Infecciones crónicas asociadas a la transfusión: sífilis, hepatitis (C, B, otras), CMV, sida, Chagas, malaria, otras.

Estos cuatro grupos de efectos adversos incluyen once posibilidades concretas para las cuales existen medidas preventivas usadas por evidencia de distinto tipo. (**tabla 1**).

Medidas preventivas

(Tipo de evidencia que las recomienda, tipo de recomendación)

	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
1. Reacción hemolítica aguda. Identificación apropiada de muestras y pacientes, preferentemente por etiqueta con código de barra.	II-2	(56,57,58,59)	A
ABO y Rh por procedimiento "standard" escrito y con control de calidad (prueba directa e inversa).	II-3	(56,58,59)	B
Tamizaje de anticuerpos inesperados ("screening de anticuerpos no-naturales) en todo receptor, por procedimiento "standard" escrito y con control de calidad.	III	(60)	A
En laboratorio que no puedan realizar el dicho tamizaje, pruebas de compatibilidad tipo mayor procedimientos "standard"	III	(56)	C
<p>Nota: En algunos casos es necesario realizar pruebas de compatibilidad a pesar de haber hecho el "screening" de Acs porque el resultado es dudoso o de difícil interpretación. En algunos casos es necesario transfundir productos sanguíneos a pesar de un resultado de compatibilidad que no lo recomienda, por razones médicas o ético-legales. En estos casos es conveniente hacer estudios especiales de supervivencia de células y es obligatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfundir con estrecha vigilancia médica. • Lentamente. • Sin "pruebas" in vivo ni inmunosupresores. 			
2. Reacción febril no hemolítica (descartada la hemólisis manifestada como fiebre)	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
El primer episodio puede tratarse médicamente (suspender procedimiento, antipiréticos, etc.) sin ser estudiado más detalladamente.	II -2	(61)	B
Pero en pacientes con historia de reacciones febriles no hemolíticas o reacciones especialmente intensas, deben usarse productos pobres en leucocitos, por filtración (eritrocitos- 5×10^8 leucocitos/unidad, plaquetas- 10^6 leucocitos x/unidad) o aféresis.	II -2	(62,63)	B
<p>NOTA: Aunque es parte del tratamiento propiamente y no de la prevención de reacción hemolítica febril, todas las anteriores medidas suponen una supervisión médica apropiada, un registro detallado de las reacciones y un diagnóstico temprano de las reacciones agudas febriles hemolíticas con prueba de Coombs, detección hemoglobinemia y/o hemoglobinuria, medición de haptoglobina, etc.</p>			
3. Reacción alérgica o anafiláctica	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
La reacción alérgica típica pruriginosa o urticarial puede prevenirse y tratarse con antihistamínicos (orales, IM o IV). Es el único caso en que la transfusión puede continuar durante el tratamiento e la reacción.	IV	(56,57)	C
La reacción anafiláctica y anafilactoide (reacción hipersensibilidad generalizada) no puede prevenirse con lo arriba dicho. Si el paciente tiene historia de reacción anafiláctica o anafilactoide post-transfusional severa (por juicio clínico) debe recibir productos lavados de por vida (eritrocitos, plaquetas) y si es necesaria la transfusión de plasma debe hacerse con equipo.	IV	(56,57)	C
La reacción anafilactoide menos severa puede premedicarse y/o tratarse con esteroides y antihistamínicos.	III	(56,57)	C
Si el paciente presenta reacción anafiláctica o anafilactoide debe estudiarse su suero para cuantificación (electroforético o inmunquímica) de IgA o IgE tipo anti IgA. A quienes se encuentra con agammaglobulinemia A debe percibir productos negativos para IgA.	III	(56,57)	C

	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
4. Contaminación bacteriana			
Respecto al donante, podría aumentarse el interrogatorio con la pregunta de si ha tenido uno o más episodios de diarrea inusuales o fiebre en las últimas cuatro semanas pero se prevee que esta medida preventiva no es eficaz. Se recomienda esmerar interrogatorio para descartar donantes con evidencia o riesgo de sepsis local o sistémica.	II-1	(64)	[E]
Descartar los primeros 10 ml de sangre donada. Mejorar desinfección de área de venipunción con tintura o solución de yodo y/o clorhexidina, usando cepillo, gasa o esponja (no aplicador tipo "Q-tip"). La evidencia actual recomienda el uso de clorhexidina como desinfectante.	II-1	(65)	[E]
Inspección de sangre y derivados luego de ser preparados y antes de ser almacenados, y después de ser almacenados al ser despachados buscando hemólisis, decoloración o ennegrecimiento, coágulos y presencia anormal de aire.	II-1	(66,67)	[C]
	II -3	(68,69)	[B]
Nota: De vez en cuando llegan al mercado productos para detectar contaminación bacteriana en la sangre donada pero su costo/beneficio, (requiere alta sensibilidad y rapidez de resultados) no los recomiendan para uso rutinario en Banco de Sangre. Aunque esta tecnología pueda mejorar en el futuro, la opinión mayoritaria de expertos (evidencia tipo III) desaconseja su implementación.			
5. Síndrome de dificultad respiratoria tipo adulto post-transfusional ("TRALI").	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
Descartar del "pool" (reserva) sangre de donantes y sus donaciones futuras, si el producto queda implicado en un caso de edema pulmonar no-cardiogénico post-transfusional comprobado.	IV	(70)	[C]
Descartar donantes femeninos multiparas (más de G1). Esto parece poco recomendable en Colombia donde la proporción de donantes multiparas es alta y la capacidad de detectar anticuerpos anti-HLA escasa.	IV	(70)	[D]
6. Enfermedad injerto-contra-huésped			
4. Contaminación bacteriana	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
Irradiación de componentes sanguíneos celulares de acuerdo a procedimiento establecido y controlado para pacientes receptores inmunosuprimidos, con neoplasia maligna o tratamiento antineoplásico (adultos y niños), neonatos prematuros y de bajo peso, transfusiones intrauterina (v. indicación de productos irradiados).	II -2	(71)	[A]
Irradiación de componentes celulares provenientes de donaciones directas intrafamiliares. Se desaconseja la donación dirigida intrafamiliar.	II-2	(72)	[B]
7. Púrpura post-transfusional	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
No hay medida preventiva probada, porque sólo hay cuatro casos reportados de recurrencia en la literatura. El pronóstico es bueno.	III	(57)	—
8. Sobrecarga circulatoria	[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
En pacientes susceptibles (ancianos, no ambulatorios, con cirugía ortopédica, falla renal o cardíaca previa, neonatos, malnutridos severos) las transfusiones deben ser administradas a 1ml/kg de peso/hora. Los criterios para transfundir deben ser los mismos para productos autólogos y no autólogos (esto disminuye la tasa de transfusiones autólogas innecesarias hemodinámicamente)	III	(56)	[C]
	III	(73)	[B]

9. Inmunosupresión post-transfusional:

Prohibir transfusión de sangre completa. Aunque es extremadamente difícil de probar epidemiológicamente, la asociación entre aumento de recidiva de neoplasia e infecciones con transfusión parece aceptada por un número apreciable de expertos. Esto parece más evidente en el caso de transfusión de sangre completa. Por otro lado, la conservación y uso de sangre completa no es aconsejable administrativamente en los Bancos de sangre modernos y esto hace recomendable el disuadir su uso.

[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
III	(57)	[C]

10. Hemosiderosis:

Sustituir la transfusión por el uso de eritropoietina en casos de transfusión crónica parece aconsejable para reducir el riesgo de depósitos patológicos de hierro, (es imposible su prevención o tratamiento genético, por ahora). (V. Discusión previa sobre uso de quelantes en hemoglobinopatías).

[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]
III	(57)	[C]

11. Infecciones crónicas asociadas a la transfusión

El "standard of care" (cuidado médico apropiado) actual ha llevado al Banco de Sangre a implementar, con obligación legal en Colombia, pruebas de tamizaje para sífilis, antígeno australiano, hepatitis C, infección por VIH, infección por HTLV-1, Chagas (enfermedad Chagásica). La "batería" de pruebas mínima obligatoria está definida por los códigos legales pertinentes (en Colombia son:

[Evidencia]	(Citas)	[Recomendación]

1. Antígeno australiano (HBs Ag).
2. Serología para sífilis (VDRL/RPR).
3. Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (Anti HC).
4. Anticuerpos anti HTLV-1 (en zona de alta prevalencia).
5. Anticuerpos contra T. Cruzii (decreto reglamentario)
6. Anticuerpos contra VIH.

I	(74)	[A]
---	------	-----

Para prevenir la malaria post-transfusional no hay en el mercado ninguna prueba fácil de tamizaje. Es altamente recomendable el esmerar el interrogatorio de donantes respecto a procedencia de zonas maláricas y sintomatología de malaria.

III	(56)	[C]
-----	------	-----

Para mejorar la calidad de la información generada por interrogatorio del donante se ha diseñado en los Bancos de Sangre la tecnología de documento. El uso de este documento debe ser correcto y obligatorio.

I	(1)	[A]
---	-----	-----

En algunas enfermedades infecciosas de alto impacto social se añaden pruebas de laboratorio que disminuyen la así llamada "ventana inmunológica" (por ejemplo p24 en tamizaje para VIH). Su uso es recomendado.

III		[A]
-----	--	-----

El uso de pruebas suplementarias para detectar donantes a riesgo de transmitir hepatitis es recomendable. Pero la opinión de la mayoría de expertos es que ALT no es útil y Anti-Core es recomendable aún.

II-2	(56)	[B]
------	------	-----

Nota: Es importantísimo subrayar que el Banco de Sangre no es un laboratorio diagnóstico. El único propósito de hacer tamizaje de la sangre donada es evitar la transmisión de infecciones.

Por otro lado, consideraciones éticas y legales hacen imperativo el reportar al médico personal del donante o a las autoridades de Salud Pública los resultados de este tamizaje. No al donante.

El donante no acude ni debe acudir al Banco de Sangre como paciente. El Banco de Sangre no es el lugar apropiado para entregar información que lleve el diagnóstico, certero o no, de enfermedades de incierto efecto psicológico o terapéutico. Tradicionalmente tampoco se han entregado resultados negativos o neutros ("inocentes") en el Banco de Sangre para evitar la donación no-voluntaria con propósito de adquirir dicha información.

Tabla 1

2.2. Recomendaciones para estudio y decisión

1. Medir efectividad preventiva de interrogatorio a donantes por personal no profesional (técnico) en los Bancos de Sangre.
2. Programas de computador para liberación de unidades de derivados sanguíneos (prohibiendo por "software" la salida y uso de algunos componentes) con identificación y seguimiento por código de barras.
3. Nuevas formas y estrategias para atraer mejores donantes al Banco de Sangre.
4. Investigar prevalencia real de infecciones transmisibles por sangre para calcular costo/beneficio de algunas medidas preventivas.

3. CITAFERESIS TERAPEUTICA

3.1. Eritrocitaféresis

En la enfermedad de células falciformes la eritrocitaféresis mejora la oxigenación tisular y previene la deformidad falciforme en microvasculatura, corrige la anemia y altera favorablemente la viscosidad y reología de la sangre (75), (Nivel de Evidencia II); mejora la tolerancia al ejercicio y revierte las oscilaciones periódicas en el flujo sanguíneo cutáneo; la simple transfusión mejora la capacidad de concentración renal y función esplénica (76-79) (Nivel de Evidencia II, III).

Se promueve su uso para complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes, como el síndrome torácico agudo, el priapismo, la crisis dolorosa severa, la oclusión de la arteria retiniana y colestasis intrahepática; y para profilaxis durante el embarazo, antes de la cirugía o para pacientes que han sufrido accidente cerebrovascular (80) (Nivel de Evidencia III).

Las transfusiones suficientes para reducir la incidencia de crisis dolorosa no reduce la morbilidad materna o tasa de mortalidad perinatal (81) (Nivel de Evidencia II). El procedimiento se ha usado en pacientes con infección parasitaria de los glóbulos rojos, como la malaria severa y complicada, y la babesiosis (82,83), disminuyendo la concentración del parásito circulante. Puede ayudar a sostener la vida hasta que la terapia convencional y la inmunidad natural hagan efecto (Nivel de Evidencia III).

La remoción automática de glóbulos rojos y hemodilución normovolémica, se realizan en forma segura en policitémicos (84) y se reserva para reducir el hematocrito de manera urgente (ejemplo, accidente trombotico) (Nivel de Evidencia III).

3.2. Leucocitaféresis

Se usa para ayudar en el manejo de pacientes con leucemia aguda o crónica hiperleucocíticas (85,86) (Nivel de Evidencia III), cuando el volumen fraccionado de leucocitos excede 20%, ya que reduce la viscosidad de la sangre y mejora la calidad del flujo sanguíneo cerebral y pulmonar (87) (Nivel de Evidencia III). Un solo procedimiento de leucoféresis reduce el número de leucocitos en 20-50%.

La leucoféresis está indicada cuando el conteo de blastos excede 100.000/ml (leucocrito mayor del 10%), especialmente cuando aparecen síntomas evidentes pulmonares o del sistema nervioso central (88) (Nivel de Evidencia III).

El efecto de una leucoféresis es transitorio; por eso se debe instituir la quimioterapia. En la leucemia mielocítica crónica no se han demostrado logros con la leucoféresis en la sobrevida de los pacientes (89) (Nivel de Evidencia III).

La leucoféresis crónica proporciona un control aceptable del número de leucocitos en el embarazo, situación ésta en que los agentes citotóxicos deben ser evitados.

Se muestran beneficios a corto plazo de la leucoferesis en la leucemia linfocítica crónica, pero a largo plazo los pacientes con enfermedad refractaria a quimioterapia no sobreviven más tiempo (90) (Nivel de Evidencia III). Respuestas transitorias a la leucoféresis, usada sola o en combinación con bajas dosis de quimioterapia, han sido observadas en varios desórdenes linfoproliferativos.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes rápidamente recaen y no responden a la futura terapia con leucoféresis (91-94) (Nivel de Evidencia III). La remoción de gran número de linfocitos en un período de semanas puede suprimir el número de linfocitos periféricos en pacientes con artritis reumatoidea por períodos hasta de un año y alterar las mediciones de laboratorio de respuesta inmune a una variedad de estimulantes (95) (Evidencia Grado III).

Algunos pacientes experimentan una modesta pero significativa reducción de la actividad de la enfermedad; sin embargo, es difícil identificar los pacientes que pueden derivar un sustancial beneficio de esta terapia (96,97) (Nivel de Evidencia III).

3.3. Plaquetoféresis

Se reserva para pacientes con desórdenes mieloproliferativos y hemorragia o trombosis asociada con un incremento en el número de plaquetas circulantes.

Muchos centros la indican cuando el paciente presenta un conteo periférico de plaquetas que excede 1.000.000/ml; sin embargo, no hay una consistente relación entre el nivel de elevación de plaquetas y la ocurrencia de síntomas (98,99) (Nivel de Evidencia III). Un solo procedimiento de plaquetoféresis puede bajar el conteo en 30-50%.

El mantenimiento del paciente trombocipénico con aféresis únicamente, no ha sido útil; la terapia a largo plazo, más práctica, hace recomendable la quimioterapia simultánea. La plaquetoféresis profiláctica no se garantiza independientemente del número de plaquetas (100) (Evidencia Grado III).

3.4. Plasmaféresis terapéutica

La plasmaféresis se ha usado para tratar un gran número de desórdenes. De acuerdo a las evidencias, experiencias y resultados, se ha clasificado en (tabla 2):

Clasificación de la plasmaféresis

Síndromes relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana	Categoría
■ Polineuropatía	I
■ Hiperviscosidad	I
■ Púrpura trombocitopénica trombótica	I
■ Trombocitopenia inmune	II
■ Penfigoide buloso	II
■ Pénfigo vulgar	II
■ Enfermedad de Raynaud	II
■ Lupus eritematoso sistémico	II
■ Vasculitis sistémica	II
■ Púrpura trombocitopénica trombótica	I
■ Síndrome hemolítico urémico	II
■ Trasplante medular ABO incompatible	I
■ Mieloma y paraproteinemias	II
■ Crioglobulinemia	I
■ Eritrocitosis, policitemia vera	I
■ Leucocitosis y trombocitosis	I
■ Púrpura postransfusional	I
■ Enfermedad de células falciformes complicada (eritroféresis)	I
■ Inhibidores de factores de la coagulación	II
■ Linfoma cutáneo (fotoféresis)	I
■ Enfermedad de Refsum	I
■ Hipercolesterolemia familiar	II
■ Intoxicación	II
■ Síndrome de Guillian Barré	I
■ Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	I
■ Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	I
■ Miastenia gravis	I
■ Neuropatía periférica paraproteinéica	II
■ Síndrome de Goodpasture	I
■ Nefritis rápidamente progresiva (sin anticuerpos antimembrana basal)	II

Algunas de las alteraciones colocadas en la categoría III o IV incluyen:

Enfermedad	Categoría
■ Esclerosis sistémica progresiva	III
■ Artritis reumatoidea	III
■ Psoriasis	IV
■ Anemia hemolítica autoinmune	III
■ Enfermedad hemolítica del recién nacido	III
■ Trombocitopenia inmune	III
■ Refractariedad plaquetaria	III
■ Esclerosis múltiple	III
■ Esclerosis lateral amiotrófica	IV
■ Rechazo de trasplante renal	IV

Categoría I: Hemaféresis terapéutica, estándar y aceptable.

Categoría II: Hemaféresis terapéutica, generalmente aceptada.

Categoría III: Hemaféresis terapéutica, con informes de evidencia insuficiente para establecer la eficacia terapéutica y/o no ha sido claramente documentada una favorable relación beneficio/riesgo.

Categoría IV: Investigaciones controladas disponibles que muestran falta de eficacia terapéutica.

Las evidencias para las categorías I y II son algunas II y la mayoría III, productos de la experiencia clínica, análisis observacionales y casos tratados y algunos estudios clínicos controlados bien diseñados.

Las indicaciones III y IV de la plasmaféresis son controvertidas y soportadas por pequeñas series de casos no controlados, que siguen un objetivo clínico o medida de laboratorio de mejoría en el paciente (Evidencias Grado III, IV).

3.4.1. Síndromes de hiperviscosidad

En los síndromes de hiperviscosidad paraproteinémicos, los síntomas se correlacionan bien con las mediciones de la viscosidad sérica y pronta respuesta a la plasmaféresis (101) (Nivel de Evidencia III). Los síndromes de hiperviscosidad se pueden tratar por años con plasmaféresis repetidas; sin embargo, no alteran el curso de la enfermedad.

3.4.2. Enfermedades metabólicas

Hay evidencia de que las lesiones cutáneas y vasculares de la hipercolesterolemia familiar regresan cuando los niveles de LDL son controlados por plasmaféresis en pacientes con enfermedad homocigótica y heterocigótica pobremente controlada (102-104) (Nivel de Evidencia II, III).

A pesar de lo controvertido del nivel de LDL plasmático, la frecuencia de la necesidad de aféresis para obtener un valor determinado es predecible (104) (Evidencia II). La plasmaféresis también se usa en otras alteraciones metabólicas heredadas, como la enfermedad de Refsum (105) (Nivel de Evidencia III).

3.4.3. Alteraciones inmunes

En los pacientes con síndrome de Goodpasture, los títulos de anti-MBG (membrana basal glomerular) se relacionan con la actividad de la enfermedad; por eso, la declinación de los títulos durante la terapia predice la recuperación de la enfermedad renal (106,107) (Nivel de Evidencia II, III).

La plasmaféresis ha permitido resultados similares en otros desórdenes asociados con autoanticuerpos específicos, incluyendo la miastenia gravis (receptores antiacetilcolina), pénfigo y síndrome de Eaton-Lambert; sin embargo, ordinariamente no se esperan remisiones prolongadas sin la terapia concurrente con drogas (108,109) (Nivel de Evidencia III).

En otras alteraciones mediadas inmunológicamente, como la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), púrpura postransfusión e inhibidores inmunes contra proteínas de la coagulación, la plasmaféresis puede ser

útil durante un episodio catastrófico, pero generalmente no se obtiene un beneficio continuado en las alteraciones crónicas (111,115) (Nivel de Evidencia III).

La plasmaféresis ha demostrado ser efectiva en el síndrome agudo de Guillain-Barré, con efectos clínicos significativos, especialmente cuando se instituye tempranamente (116-118), (Nivel de Evidencia II, III). La infusión de inmunoglobulinas intravenosas es igualmente efectiva (119) (Nivel de Evidencia II).

La elección entre plasmaféresis terapéutica y las inmunoglobulinas intravenosas para el síndrome de Guillain-Barré u otras alteraciones mediadas inmunológicamente, como la púrpura trombocitopénica idiopática, dependen de factores como la disponibilidad, costo y seguridad para un paciente específico. La eficacia de la plasmaféresis terapéutica en otras alteraciones inmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Raynaud y vasculitis reumatoidea, permanece sin probar. Los únicos dos estudios controlados de plasmaféresis en nefritis lúpica no demostraron eficacia (120,121) (Nivel de Evidencia II, III).

La linfoplasmaféresis y la linfocitaféresis han mostrado mejoramiento temporal y modesto en pacientes con artritis reumatoidea refractaria (122,123) (Nivel de Evidencia II, III). La plasmaféresis parece ser menos efectiva (124) (Nivel de Evidencia III). En esas alteraciones la aféresis terapéutica se debe reservar para circunstancias en las cuales un órgano vital o la propia vida del paciente están en peligro.

La plasmaféresis terapéutica en la nefritis lúpica y polimiositis ha sido criticada por no incluir un grupo de plasmaféresis sin tratamiento inmunosupresor (121,125). La mayoría de los protocolos de tratamiento no controlados usan drogas inmunosupresoras y plasmaféresis concurrente, con resultados aparentemente favorables (Nivel de Evidencia III).

Se ha investigado el papel de la aféresis terapéutica en el tratamiento de la esclerosis múltiple (126-129); los estudios son difíciles de comparar, debido a los diferentes protocolos de tratamiento, programas de aféresis, duración del tratamiento y grupos de pacientes incluidos.

La plasmaféresis aparece más benéfica en las siguientes circunstancias: 1) en la recaídas agudas de la esclerosis múltiple, cuando la terapia con corticosteroides es inefectiva, especialmente cuando el ataque es severo; 2) cuando la terapia convencional está contraindicada y 3) cuando la enfermedad crónica progresa a pesar del uso óptimo de la terapia convencional (Nivel de Evidencia II, III).

3.4.4. Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Para la PTT la plasmaféresis terapéutica es el tratamiento de elección y debe ser iniciada tan pronto sea posible después del diagnóstico (130,131) (Nivel de Evidencia II, III). Debido a que la PTT es una alteración relativamente rara, el recambio plasmático es la terapia salvadora de vidas en muchos pacientes que no responden al tratamiento convencional. En algunas instancias, el recambio plasmático se emplea como una verdadera emergencia en el paciente con síntomas severos de inicio rápido.

3.5. Recomendaciones

La citaféresis terapéutica se recomienda para reducir los elementos celulares sanguíneos anormales en cantidad o calidad. En situaciones de emergencia, cuando las terapias convencionales son inefectivas o su efecto toma tiempo. La eritrocitaféresis se recomienda en el manejo agudo de las complicaciones severas de la enfermedad de células falciformes o prevención a largo plazo de las recurrencias de enfermedad cerebro-vascular (Recomendación Grado B).

La citaféresis es útil en el manejo de las leucocitosis y trombocitosis extremas en pacientes con leucemias agudas, desórdenes mieloproliferativos o trombocitosis, cuando el conteo de blastos es mayor de 100.000/ml y de plaquetas mayor de 1.000.000/ml, para prevenir la leucostasis y complicaciones trombóticas o hemorrágicas. (Recomendación Grado A).

Se recomienda la plasmaféresis terapéutica en los desórdenes categorizados como I y II, los cuales se han estandarizado y aceptado por las evidencias clínicas (Recomendación Grado B).

Para las entidades relacionadas como pertenecientes a las categorías III y IV, la evidencia es insuficiente para establecer la eficacia y beneficio terapéutico, o se ha comprobado la falta de eficacia terapéutica; por tanto, se desaconseja en la actualidad (Recomendación Grado D).

3.6. Investigaciones futuras

Definir la efectividad y el papel de la citaféresis y plasmaféresis en una amplia gama de entidades aún no definidas.

4. TRATAMIENTO DE LAS ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN LA HEMOFILIA

En la hemofilia A, la actividad del factor VIII coagulante es deficiente o anormal, mientras otros componentes del sistema factor VIII (factor y antígeno de von Willebrand's) son normales. En general, la severidad clínica se correlaciona con el grado de deficiencia del factor VIII. Las personas con deficiencia severa a moderada del factor VIII hasta 2-3% (0.02-0.03 U/ml), característicamente tienen frecuentes sangrados en las articulaciones y tejidos blandos. Los que tienen valores de factor VIII de 8-12% (0.08-0.12 U/ml) presentan una enfermedad leve clínicamente; de ordinario sangran sólo en cirugía o por trauma.

La hemofilia B (enfermedad de Christmas) se caracteriza por actividad subnormal del factor IX. Dependiendo del defecto genético, la deficiencia del factor puede reflejar una calidad o cantidad anormal en la molécula del factor IX. La severidad clínica se correlaciona con el grado de deficiencia del factor IX, aquellos con niveles de factor de 0-2% (0.0-0.02 U/ml), generalmente tienen sangrado espontáneo en articulaciones y tejidos blandos.

El CRIO ha sido desplazado por los concentrados liofilizados de factor VIII (Recomendación grado B). Adicionalmente, la desmopresina desplazó a los CRIO en el tratamiento de elección para la EvW. El CRIO, se usa hoy en algunas formas severas y variantes de la EvW, y algunos concentrados de FvW han sido efectivos en EvW y son preferidos sobre el CRIO por seguridad viral.

Las desventajas del CRIO son: a) incremento del riesgo de transmisión de enfermedades virales (particularmente hepatitis C); b) requiere almacenamiento de -20°C a -30°C ; y c) marcada variación en los contenidos de factor VIII y FvW en las preparaciones. La disponibilidad de los concentrados liofilizados favorece los programas de terapia en casa; los episodios de sangrado pueden ser tratados más rápido, menos tiempo laboral o escolar perdido y se reduce la incidencia de enfermedad musculoesquelética crónica progresiva (Recomendación grado B).

En los últimos años se ha desarrollado una variedad de métodos para obtener concentrados seguros (matan virus más efectivamente y mejoran la pureza): calor seco, pasteurización, tratamiento con solventes/detergentes, vapor y calor en suspensión de solventes orgánicos, purificación con anticuerpos monoclonales murinos y cromatografía de inmunoafinidad. Ninguno de los productos comerciales de uso actual ha sido implicado en seroconversión para VIH. Sin embargo, algunos de esos productos han transmitido hepatitis y parvovirus B19 humano (132,133,134). (Nivel de Evidencia III).

Todos los nuevos concentrados de factor VIII son muy costosos, pero con variaciones considerables. Los productos purificados por anticuerpos monoclonales son ordinariamente dos o tres veces más costosos que los de pureza intermedia, mientras que los recombinantes son aún más costosos por unidad. Igualmente, los concentrados de factor IX derivados de plasma de alta pureza, son mucho más costosos que los CCP.

En pacientes con hemofilia A, los productos recombinantes han demostrado la misma farmacocinética y efectividad clínica de los derivados de plasma (135,136) (Evidencia Grado II, III).

4.1. Dosificación y administración del factor VIII

En general los concentrados de FVIII se usan solamente en episodios de sangrado agudo. La indicación más común es la hemartrosis aguda y el sangrado intramuscular. Estos eventos deben tratarse prontamente para prevenir o reducir las complicaciones (como enfermedad articular crónica) y minimizar la necesidad de infusión adicional de factores de la coagulación (Recomendación grado A).

En el cálculo de la dosis se asume que 1 U de factor VIII/Kg de peso corporal puede elevar los niveles de factor VIII en 2% (0.02U/ml). La vida media del factor VIII es de 10-12 horas, pero puede disminuir si el paciente está febril, está sangrando extensamente o tiene inhibidores de factor VIII (Recomendación grado B).

La necesidad de dosis adicionales, o formas adjuntas de tratamiento depende de la localización, naturaleza y extensión del episodio de sangrado (Recomendación grado B).

Sangrados serios que comprometen la vida, como aquellos en el sistema nervioso central o sangrado intra o postoperatorio, se deben tratar con infusión continua de factor VIII. Después de un bolo inicial de 40-50 U/kg (eleva niveles de factor VIII a 80-100%), se debe iniciar una infusión continua. Una infusión inicial de 3-4 U/kg por hora se ajusta subsecuentemente según indiquen los niveles de factor VIII en el paciente.

En general, una infusión de 2 U/kg por hora mantiene un nivel de factor del 25%; 3 U/kg por hora a un nivel de 50% y 4 U/kg por hora en un 75% del nivel. Sin embargo, esos niveles no deben ser adivinados, si no que diariamente se debe monitorizar (Recomendación grado A).

El tratamiento profiláctico puede estar indicado para interrumpir un círculo vicioso de resangrado en una articulación blanca en particular. Para muchas profilaxis secundarias, el concentrado de factor VIII se suministra en dosis de 15-20 U/kg interdiario o tres veces por semana. Esto continúa por un período de dos a seis meses (Recomendación grado B).

4.2. Profilaxis primaria

Los pacientes con artropatía hemofílica crónica, presentan repetidos sangrados en las articulaciones, que es la causa mayor de morbilidad en hemofílicos severos. En ellos los niveles de factor VIII o IX son menores de 0.01 U/ml, y los episodios de sangrado ocurren aproximadamente 30-35 veces por año (6) (Nivel de Evidencia II).

Todos los niños con hemofilia severa inician profilaxis al primero o segundo año de edad. El régimen usado para hemofilia A severa es 25-40 U de factor VIII/kg peso corporal interdiario; para hemofilia B, 25-40 U/kg dos veces por semana. Los resultados han sido excelentes (6-9) (Evidencia III, IV). Se ha recomendado su uso en niños con hemofilia A severa (141) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación grado B).

4.3. Desmopresina

Es el tratamiento de elección para personas con hemofilia A, leve o moderada, en quienes un incremento de tres veces el factor VIII es suficiente para controlar el sangrado. Este agente sintético incrementa de manera rápida en promedio tres veces el nivel de factor VIII y en promedio dos veces el antígeno fWw y cofactor de ristocetina (R:Co). La dosis recomendada es 0.3 mg/kg intravenoso (142) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación grado B).

Si se repiten la dosis en sucesión rápida, algunas personas pueden presentar taquifilaxis (respuesta disminuida). En otras los efectos se limitan a enrojecimiento y sensación de calentamiento facial. Las propiedades antiidiuréticas raras veces causan problema. Sin embargo, si se aplican dosis repetidas se debe llevar un balance de líquidos y electrolitos para evitar la hiponatremia e intoxicación por agua, especialmente en ancianos y niños pequeños (Recomendación grado A). Los spray intranasales, altamente

concentrados, son útiles para pacientes ambulatorios o en casa. (143) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación grado B).

4.4. Agentes antifibrinolíticos

El ácido epsilonaminocapróico y el ácido tranexámico son agentes antifibrinolíticos que inhiben la activación del plasminógeno. Esos agentes son útiles en ciertas situaciones, al prevenir la lisis de los coágulos que han sido formados como resultado de la terapia específica de remplazo. Los agentes antifibrinolíticos son particularmente útiles en el control del sangrado de la cavidad oral (por ej., extracción de dientes permanentes, laceraciones de la lengua y la boca y cirugía oral) (144,145) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación grado B).

La dosis recomendada de ácido epsilonaminocapróico es 75 mg/kg cada cuatro a seis horas, en forma oral. La dosis de ácido tranexámico es de 25 mg/kg cada seis a ocho horas. Para la extracción de dientes permanentes, la terapia antifibrinolítica debe iniciarse antes del procedimiento y continuarse por siete a diez días después de la extracción.

Algunos han demostrado que las necesidades de transfusión y el sangrado postoperatorio después de cirugía oral en hemofílicos se puede reducir significativamente con el uso de enjuagues bucales de ácido tranexámico, en adición al tratamiento sistémico antifibrinolítico. El lavado bucal es preparado con ácido tranexámico al 4.8% diluido en agua estéril; recomiendan el uso de 10 ml por dos minutos, cuatro veces al día (146) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación grado B).

4.5. Concentrados disponibles para tratar la hemofilia B

Los concentrados de la coagulación complejo protrombínico (CCP) contienen factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X, como también proteína C y S). En la actualidad existen productos de pureza intermedia y alta pureza, derivados del plasma, y en investigación clínica los recombinantes.

El uso de los CCP en ocasiones se asocia a CID y/o complicaciones tromboembólicas siendo mayor el riesgo en quienes tienen lesiones por aplastamiento o extensas hemorragias en tejidos blandos o quienes han tenido cirugía ortopédica y están inmóviles. El riesgo es también potenciado en personas con enfermedad hepatocelular (147) (Nivel de Evidencia III).

Los concentrados de factor IX de alta pureza son considerablemente más costosos que los CCP pero son menos trombogénicos (148) (Nivel de Evidencia II).

Esos concentrados de alta pureza y los virus atenuados se recomiendan para el uso de neonatos, en hemofílicos B sometidos a cirugía (particularmente cirugía ortopédica), en las lesiones por aplastamiento o grandes hemorragias intramusculares, en las disfunciones hepatocelulares, en individuos con historia de problemas trombóticos después de recibir CCP y en cualquier situación de alto riesgo para trombosis o CID (Recomendación Grado B).

4.5.1. Dosificación y administración de factor IX

La dosis de factor IX de 1 U/kg, eleva el nivel de factor IX circulante en sólo 0.01 U/ml (1%). La dosis recomendada para el tratamiento de sangrados depende de la naturaleza y severidad del episodio de sangrado. En general, el nivel circulante de factor IX requerido para mantener la hemostasia en la mayoría de las situaciones es 0.20 U/ml (20%), por tanto, la dosis debe ser calculada para obtener este nivel. Sin embargo, se recomiendan dosis mayores para tratar episodios de sangrado que comprometan la vida, y para cirugía (Recomendación Grado B).

5. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es el desorden hereditario de la coagulación más común. El defecto básico está en el factor de von Willebrand (fvW), una gran proteína plasmática multimérica que soporta la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular. Los multímeros de alto peso molecular son además importantes hemostáticamente. El fvW circula como un complejo con factor VIII y protege al factor VIII de la rápida degradación proteolítica, como también de transporte al sitio de la hemostasia activa.

La enfermedad de von Willebrand resulta de una deficiencia cualitativa o cuantitativa de fvW. Existen varios tipos de la enfermedad, los cuales reflejan las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos de los fenotipos particulares de la enfermedad (149) (Nivel de Evidencia IV).

La enfermedad de von Willebrand tipo I es la más común (80%); se caracteriza por tiempo de sangría prolongado y proporcionalmente bajos niveles de factor de von Willebrand:Ag, R:Co y factor VIII. Multímeros de todos los tamaños están presentes; los niveles son subnormales pero el fvW producido es estructural y funcionalmente normal. En la tipo II; que representa aproximadamente el 10-15% de los casos, el fvW es estructural y funcionalmente anormal, y los multímeros de alto peso molecular faltan. En la tipo IIA hay un factor de von Willebrand que es extremadamente susceptible a proteólisis después de secreción (o aun previene la secreción). Los pacientes pueden tener un nivel de fvW normal o ligeramente reducido, al igual que los niveles de factor VIII, pero pueden tener perdidos los multímeros de alto e intermedio peso molecular del fvW en el plasma.

En la tipo IIB el factor de von Willebrand se liga espontáneamente a las plaquetas y es extremadamente sensible a la ristocetina. Los individuos afectados, a menudo tienen trombocitopenia leve causada por agregación in vivo de las plaquetas y en la prueba ex vivo, las plaquetas agregan con muy baja concentración de ristocetina y no producen una respuesta normal. Los multímeros de alto peso molecular están ausentes.

La tipo 2N (de Normandy) se caracteriza por la falta de unión del fvW con el factor VIII pero no interfiere con la adhesión plaquetaria. El factor VIII es rápidamente degradado en la circulación, resultando en bajos niveles de factor VIII, semejando a la hemofilia A.

La tipo III es relativamente rara; en ella el paciente tiene una severa tendencia al sangrado y muy bajos niveles de factor de von Willebrand y

factor VIII, los cuales pueden no ser detectables; el tiempo de sangría es prolongado. Además del sangrado severo en las mucosas, el paciente puede sangrar en articulaciones y tejidos blandos.

5.1. Tratamiento

El tratamiento está determinado por el tipo de enfermedad de von Willebrand. Para personas con tipo I, el tratamiento de elección es la desmopresina (143,150) (Nivel de Evidencia III, IV) (Recomendación Grado A).

Se administra IV en una dosis de 0.3 mg/kg. Se debe aplicar una dosis de prueba de desmopresina para confirmar la respuesta y su magnitud (151) (Nivel de Evidencia II) (Recomendación Grado B).

Es inefectiva en la tipo III. En pacientes con tipo IIA, la desmopresina puede ser efectiva y debe ser empleada. Sin embargo, en la tipo IIB, esta contraindicada, por la liberación de fvW que funciona anormalmente; produce in vivo una agregación plaquetaria y una rápida caída en las plaquetas y es hemostáticamente inefectiva (152) (Nivel de Evidencia III).

Las fórmulas spray altamente concentradas (liberan 0.1 ml, 150 mg de solución por spray) pueden ser usadas en casa. Tienen una excelente biodisponibilidad e incrementa de manera similar el fvW a la obtenida con la administración IV de 0.2 mg/kg de desmopresina. Útiles en el tratamiento de las menorragias y como profilaxis antes de procedimientos dentales invasivos u otra cirugía menor. (143,150) (Recomendación Grado B).

La terapia de remplazo con un concentrado derivado de plasma rico en FvW es necesario en ciertas situaciones. Para los individuos con FvW tipo I que no responden suficientemente a la desmopresina (ej., cirugía mayor), un concentrado de factores de coagulación que contenga multímeros de alto peso molecular, debe ser administrado (151).

En niños menores de dos años y en personas con historia de infarto del miocardio o derrames, es mejor evitar la desmopresina para prevenir posibles complicaciones (143). Para personas con tipo IIB y III, un concentrado rico en multímeros de alto peso molecular de FvW debe ser dado para el tratamiento de problemas de sangrados serios o en profilaxis quirúrgica (Recomendación Grado B). Esto también aplica para los tipo IIA que no tienen una respuesta adecuada a la desmopresina.

Para una óptima terapia de remplazo para enfermedad de von Willebrand se deben corregir tanto el defecto del factor vW (cualitativo o cuantitativo) como la concentración del factor VIII (Recomendación Grado B). Los productos concentrados de factor VIII pasteurizados, se han encontrado más efectivos para este objeto, debido a que contienen multímeros de alto peso molecular FvW en cantidad importante hemostáticamente (152).

Para el tratamiento de sangrado severo o cubrimiento en cirugía de un paciente con tipo III, se recomienda la dosis de 40-50 U/kg de factor VIII dos veces al día (153) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación Grado B).

Otros agentes que pueden ser útiles incluyen drogas antifibrinolíticas, como el ácido epsilon aminocapróico y ácido tranexámico, y un contraceptivo oral. Para el tratamiento de sangrados menores de la mucosa,

particularmente en pacientes con EvW leve, las drogas antifibrinolíticas pueden ser suficientes. Los agentes antifibrinolíticos también se usan en conjunción con desmopresina o concentrados de factor VIII con actividad fvW, para procedimientos invasivos dentales, tonsilectomías u otros sangrados de la cavidad oral (Recomendación Grado B).

Como en todas las coagulopatías, se debe evitar la aspirina y todos los compuestos que contienen aspirina y otras drogas que interfieren con la función de las plaquetas (Recomendación Grado A) (Nivel de Evidencia III.1, III.2, III.3yIV).

6. TRANSFUSIONES EN TRASPLANTES

6.1. Introducción

El trasplante de órganos representa una alternativa terapéutica en el manejo de algunas enfermedades, especialmente en aquellas que comprometen en forma irreversible la función de un órgano. En los programas de trasplante el soporte transfusional se constituye en una parte importante del manejo no sólo durante el procedimiento mismo, sino adicionalmente en el periodo de pre y post-trasplante.

La transfusión de sangre y sus derivados puede influenciar la morbimortalidad y la sobrevida del órgano trasplantado. Con el soporte del banco del sangre se persigue el remplazo adecuado de componentes sanguíneos con la mínima afectación posible de la sobrevida y viabilidad del órgano trasplantado. El volumen de los requerimientos de componentes sanguíneos es especialmente exigente en el trasplante de hígado.

6.2. Objetivos

Suplencia adecuada de componentes sanguíneos en el grupo de pacientes que requiere trasplante de órganos, buscando proveer remplazo adecuado con la mínima morbilidad.

6.3. Indicaciones

Pacientes candidatos a trasplante de órganos vascularizados: médula ósea, riñón, hígado y corazón, principalmente.

6.4. Recomendaciones

En el trasplante de médula ósea para manejo de aplasia medular, se debe evitar la transfusión de derivados sanguíneos, ya que aumentan la posibilidad de rechazo (154-156) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación Grado B). En caso de no ser aplazable la transfusión, se debe procurar obtenerla de donantes no familiares. Después del trasplante no hay oposición al uso de familiares como donantes (Recomendación Grado B).

Las transfusiones sanguíneas pretrasplante con el fin de mejorar la sobrevida del trasplante renal, han perdido importancia con el uso de

ciclosporina A. No se recomiendan en forma rutinaria (157,158) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación Grado D).

Los candidatos a trasplante citomegalovirus (CMV) negativos, deben recibir componentes CMV negativos, excepto en trasplante de hígado, manejo que se debe continuar después del procedimiento si el órgano trasplantado es CMV negativo. La infección por CMV inducida por transfusión se transmite únicamente por leucocitos; el plasma congelado en fresco y otros productos sanguíneos acelulares (crioprecipitado), no han sido ligados a transmisión de CMV (160) (Nivel de Evidencia III).

El método más utilizado para evitar la transmisión de CMV es el tamizaje serológico de los donantes, pero la disminución de leucocitos en los componentes sanguíneos reduce o elimina el riesgo de infección (159) (Nivel de Evidencia III).

El lavado con solución salina de los glóbulos rojos disminuye pero no anula el riesgo (161,162) (Nivel de Evidencia III). La irradiación de los componentes sanguíneos no previene la transmisión del CMV. En estudios no controlados, los glóbulos rojos congelados y desgllicerolizados no transmiten la infección por CMV (163-165) (Nivel de Evidencia III).

En estudios no controlados y en un estudio aleatorio controlado, el uso de filtros de tercera generación para transfundir los glóbulos rojos y las plaquetas es altamente efectivo en la prevención de infección por CMV (166-169) (Nivel de Evidencia II,III). En el trasplante de hígado, la velocidad de flujo a través de estos filtros no es adecuada para la velocidad requerida de la infusión; el uso de ganciclovir y de inmunoglobulinas endovenosas ha reducido la morbilidad de la infección por CMV en el posoperatorio.

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea, pero de menor frecuencia en los trasplantes de órganos sólidos (Nivel de Evidencia III). No existe riesgo de EICH con el uso de componentes acelulares: plasma fresco congelado, crioprecipitado y concentrados de factores de coagulación. Nivel de Evidencia III. Aún después de lavados, refrigerados o filtrados, todos los componentes celulares contienen suficiente número de leucocitos para permitir la aparición de EICH (Nivel de Evidencia III, IV).

A pesar de la existencia de linfocitos viables en los glóbulos rojos desgllicerolizados, no se ha reportado EICH después de su uso (170) (Nivel de Evidencia III). En el momento, el único método efectivo para reducir la incidencia de la EICH es la gamairradiación de productos celulares, sea con fuentes de cobalto o de cesio, aunque no existen estudios controlados publicados para comprobar su eficacia en grupos de alto riesgo, trasplante de médula ósea, ya que con la evidencia existente, este tipo de estudios sería antiético (173) (Nivel de Evidencia III).

A pesar de la existencia de recomendaciones de nivel III (170) de irradiar todos los productos sanguíneos celulares en pacientes trasplantados, en todos los casos en que se ha estudiado el origen de las células injertadas, el origen ha sido el órgano sólido y no las transfusiones, por lo cual muchos centros no irradian los componentes sanguíneos (171), aunque existe un reporte de EICH derivado de células transfundidas en trasplante renal (172) (Nivel de Evidencia III).

Compatibilidad en las transfusiones en trasplantes

Receptor	Donante	Glóbulos Rojos	Plasma Congelado Plaquetas Preferidas	Plaquetas Alternativas*
O	A	O	A,AB	B,O
	B	O	B,AB	A,O
	AB	O	AB	A,B,O
A	O	A,O	A,AB	B,O
	B	A,O	AB	B,A,O
	AB	A,O	AB	B,A,O
B	O	B,O	B,AB	A,O
	A	B,O	AB	A,B,O
	AB	B,O	AB	B,A,O
AB	O	AB,A,B,O	AB	A,B,O
	A	AB,A	AB	A,B,O
	B	AB,B	AB	B,A,O

En orden de preferencia, si las plaquetas preferidas no están disponibles (Recomendación Grado B).

Tabla3

La dosis mínima recomendada para prevenir la EICH ha sido muy variable. No existe reporte de EICH con dosis mayores de 25 Gy; hay un informe de EICH en un paciente sometido a trasplante alogénico de médula ósea después de recibir sangre irradiada con una dosis de 20 Gy (170,174); luego parece ser que la dosis de 25 Gy es un mínimo seguro (Recomendación Grado II).

Es de aceptación general que las mismas reglas de compatibilidad ABO que existen para la transfusión de sangre, son aplicables para el trasplante de órganos, basados en la evidencia histórica de la rápida pérdida de riñones trasplantados con incompatibilidad ABO (175): la mayor parte de los trasplantes renales se pierden rápidamente cuando existe incompatibilidad ABO,, y el uso de riñones de donantes de grupo O en receptores no-O, no tiene riesgo aumentado de pérdida temprana. Los mejores resultados para trasplante hepático se obtienen con identidad ABO (176) (Nivel de Evidencia III), pero el trasplante de donantes ABO incompatibles ha sido utilizado en casos de urgencia.

Los glóbulos rojos utilizados en las transfusiones deben ser idénticos o compatibles a los del receptor del trasplante, pero cuando hay diferencia ABO entre donante y receptor de hígado, se debe prestar atención a que el plasma y las plaquetas transfundidas sean compatibles con los glóbulos rojos del receptor y con el órgano del donante (**tabla 3**).

En trasplante de hígado, donde los requerimientos transfusionales son altos, se debe tener un protocolo establecido de banco de sangre, ajustado a la experiencia del grupo. En general, se recomienda un inventario mínimo de 20 a 30 unidades de glóbulos rojos, plasma congelado en fresco y plaquetas.

El receptor debe tener tipificación ABO, Rh y rastreo de anticuerpos inesperados; el rastreo no debe tener más de dos semanas. Las primeras 10 unidades de glóbulos rojos utilizadas deben ser Rh negativas para

receptores Rh negativos y citomegalovirus (CMV) negativas para receptores CMV negativos.

En caso de existir anticuerpos inesperados clínicamente significantes, las primeras 10 unidades de glóbulos rojos deben ser antígeno negativas; se deben reservar ocho a 10 unidades de glóbulos rojos antígeno negativas para el final del procedimiento. Después de la transfusión de las primeras 10 unidades de glóbulos rojos y si el banco de sangre no puede disponer el uso de productos negativos, es posible transfundir glóbulos rojos y plaquetas Rh positivas o no verificadas para CMV; igualmente, es factible utilizar glóbulos rojos no verificados para el antígeno, en caso de existir aloanticuerpos (177-179) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación Grado B).

En trasplante alogénico de médula ósea la identidad ABO entre donante y receptor no es necesaria, pero en caso de incompatibilidad mayor, la médula a trasplantar debe ser desprovista de glóbulos rojos (Recomendación Grado B).

7. TRANSFUSIONES EN ONCOLOGIA

7.1. Introducción

Los pacientes con cáncer frecuentemente requieren cuidados de soporte hematológico. El espectro de este soporte es amplio e incluye la transfusión de diversos componentes para compensar diversos grados de falla medular. El uso racional de estos recursos depende de la comprensión de sus indicaciones, beneficios y riesgos.

7.2. Objetivo

Racionalizar la terapia transfusional en pacientes oncológicos para permitir un aprovechamiento adecuado de un recurso costoso, frecuentemente escaso y con riesgos asociados.

7.3. Indicaciones

Pacientes con citopenias asociadas a neoplasias malignas, bien sea por enfermedad crónica, pérdidas sanguíneas, infiltración tumoral de la médula ósea o como consecuencia de los tratamientos de radio y quimioterapia (Recomendación Grado B).

7.4. Recomendaciones

7.4.1. Transfusión de glóbulos rojos

Las indicaciones generales para transfundir glóbulos rojos en pacientes anémicos, son aplicables a los pacientes oncológicos. La decisión de transfundir no puede depender de una cifra de hemoglobina sino de un contexto individualizado de signos y síntomas sistémicos (fatigabilidad) y orgánicos (polipnea, taquicardia), frecuentemente difíciles de separar de los derivados de otras condiciones asociadas (1) (Nivel de Evidencia III) (Recomendación Grado B).

7.4.2. Transfusión de plaquetas

Los estudios iniciales sobre transfusión de plaquetas en pacientes con cáncer, especialmente en referencia a leucemias agudas, sugieren un riesgo inaceptable de sangrado con recuentos plaquetarios inferiores a 20.000/mm³ (182,283) (Nivel de Evidencia III). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que es posible reducir esta cifra sin asociarse a sangrado mayor (181) (Nivel de Evidencia III) recuento menor de 5.000/mm³ en todos los casos transfundir (Recomendación Grado B).

Recuento entre 6-10.000/mm³, transfundir con manifestaciones hemorrágicas menores y recientes y en pacientes febriles (Recomendación Grado B).

Recuento entre 11-20.000/mm³, transfundir si existe trastorno de coagulación asociado o si se está utilizando heparina. Preventivamente a punción lumbar, biopsias o inserción de catéteres venosos (Recomendación Grado B).

Recuento mayor de 20.000/mm³, transfundir en presencia de sangrado mayor y hasta control del mismo (Recomendación Grado B).

7.4.3. Transfusión de granulocitos

Hay inconsistencia en los reportes referentes a la eficacia de las transfusiones de granulocitos en pacientes neutropénicos febriles y limitaciones en los siete estudios controlados publicados: exitosa en tres de los estudios, con beneficio parcial en dos y carente de efectividad en dos (184) (Nivel de Evidencia III). Igualmente, no son concluyentes los reportes del uso de granulocitos en el caso específico de infecciones por hongos en pacientes neutropénicos. No hay evidencia que apoye el uso profiláctico de las transfusiones de granulocitos.

7.4.4. Irradiación de componentes sanguíneos

El riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes transfundidos, con cáncer, se estima entre el 0.1 y el 1% (185) (Nivel de Evidencia III). Posiblemente el riesgo es mayor en pacientes tratados con análogos de las purinas (186) (Nivel de Evidencia III) y en pacientes con enfermedad de Hodgkin manejados con radio y/o quimioterapia (187) (Nivel de Evidencia III) y existe un riesgo transitorio en pacientes manejados con quimioterapia intensiva (Recomendación grado B).

La irradiación de componentes sanguíneos se considera conveniente en pacientes receptores de trasplante de médula ósea y en individuos con enfermedad de Hodgkin, y una posible indicación en los pacientes sometidos a manejo de quimioterapia intensiva (188) (Nivel de evidencia III-1, III-2, III-3 Y IV).

8. TRANSFUSIONES EN PEDIATRÍA

A causa de la dificultad de hacer ensayos controlados en pediatría, la justificación para el uso de componentes sanguíneos se basa en

investigación limitada o información anecdótica. Sin embargo el éxito se puede medir por la contribución de las transfusiones a la sobrevivencia de los niños prematuros, recién nacidos con sepsis, niños con leucemia y otras neoplasias y aquellos con desórdenes en la hemoglobina. Existen problemas únicos en las transfusiones en niños. (189,190) (Nivel de Evidencia IV).

8.1. Transfusiones de glóbulos rojos

La función primaria de los glóbulos rojos consiste en atrapar moléculas de oxígeno durante su circulación por el lecho pulmonar, y luego liberarlas en los capilares con una presión suficiente para la difusión tisular (191). (Nivel de Evidencia III). Sorprendentemente, hay poca información sobre el nivel de hematocrito; hay experiencia en perros y en pacientes con drepanocitosis sujetos a cirugía con hematócritos muy bajos, sin consecuencias a corto plazo (192,193) (Nivel de Evidencia III).

El hematocrito apropiado para los muy jóvenes o viejos, para los que tienen disfunción orgánica, enfermedad o cirugía es más difícil de definir. La práctica corriente en unidades de cuidado intensivo en niños es la de mantener un hematocrito entre 35 a 40%, y de 40 a 45% en neonatos con compromiso cardiorrespiratorio. En pacientes con compromiso cardiovascular no se debe permitir el desarrollo de anemia severa (194) (Recomendación Grado A).

8.1.1. Pérdidas agudas

Cuando hay signos de compromiso cardiovascular evidentes (estupor, taquicardia, bradicardia, hipotensión, extremidades frías, pulsos débiles, disminución del llenado capilar) el paciente ha perdido al menos el 25% del volumen. Pérdidas mayores originan anemia, hipovolemia y coagulopatía (195). Las necesidades de transfusión se determinan mejor con las presiones arterial y venosa central, el hematocrito y los estudios de coagulación. Un monitor de presión venosa central es invaluable porque permite la administración rápida de sangre o glóbulos rojos y otros líquidos eliminando el riesgo de hipervolemia. En hemorragia severa la PVC oscila de 0-2 mm Hg cuando ha subido a 6-7 mm Hg, la transfusión se debe hacer lentamente. (Nivel de Evidencia III).

8.1.2. Anemia crónica

Las enfermedades que requieren transfusiones intermitentes o repetidas en niños son: falla renal crónica, leucemia, talasemia, enfermedad de Blackfan Diamond, drepanocitosis eritroblastopenia transitoria, anemia aplásica, y la asociada a radioterapia y/o quimioterapia intensiva (Nivel de Evidencia IV).

Cuando se van a programar transfusiones crónicas se deben aplicar estas recomendaciones:

1. Reducir el número de transfusiones. Por ejemplo, uso de eritropoyetina (EPO), en enfermos renales y neonatos, trasplante renal
2. Debería hacerse un fenotipo extenso de los glóbulos rojos del paciente para facilitar las transfusiones y minimizar la sensibilización.

3. Usar productos pobres en plasma y leucocitos. El uso de filtros leucocitarios es obligatorio (196).

4. Dar cantidad suficiente de glóbulos rojos para asegurar un crecimiento adecuado, para su estado patológico

5. Los niveles de hierro del paciente deben ser monitorizados con ferritina, hierro y capacidad transportadora. Algunas pruebas adicionales pueden ser necesarias (Recomendación Grado B).

8.1.3. Productos a transfundir

8.1.3.1. Sangre completa

Las indicaciones son mínimas y se reducen a cirugía cardiaca (bypass cardiopulmonar y oxigenación por membrana extracorpórea), transfusiones masivas y exanguinotransfusión de neonatos. Para los últimos, la sangre debe ser lo más fresca posible (5 días) (Recomendación Grado B).

8.1.3.2. Glóbulos rojos empacados

Es el componente de elección para remplazo durante cirugía, pérdida de glóbulos rojos y transfusiones esporádicas o crónicas. El estado cardiovascular del paciente determina la cantidad y velocidad de la administración. Si no hay una enfermedad grave en este aspecto, se pueden dar 10 cc/Kg de glóbulos rojos; si hay posibilidad de precipitar una falla cardiaca por la transfusión no se deben pasar más de 2 ml/Kg/hora; si la transfusión va a tomar más de cuatro horas, la unidad se debe fraccionar y pasar en pequeñas cantidades por medio de bolsas múltiples.

El uso de diuréticos de acción rápida es muy útil en el paciente con falla cardiaca o expansión de volumen, porque pueden evitar una exanguinotransfusión parcial con la aplicación sucesiva de pequeñas dosis (2-5ml/Kg). En general, 3cc. de glóbulos rojos por Kg aumentan la hemoglobina en 1g/dl y 1cc/kg aumenta el hematocrito en 1% (197). La Hb pre y postoperatorio no debe ser menor de 8.0 mg/dl (Recomendación Grado B).

8.1.3.2.1. Transfusión neonatal

Los recién nacidos tienen hemoglobina alta, con niveles elevados de Hb fetal entre más prematuros sean (198). En recién nacidos enfermos la transfusión de glóbulos rojos puede corregir la anemia, aumentar el gasto cardíaco, corregir acidosis, y mejorar la perfusión (199).

También se mejora la entrega de oxígeno al remplazar hemoglobina fetal y los poco deformables eritrocitos neonatales, dependiendo mucho de la edad de los glóbulos rojos transfundidos (200).

Un prematuro en cuidado intensivo puede perder volumen sanguíneo en muestras de laboratorio; en estos niños son inevitables las transfusiones isovolumétricas, cuando se supere el 10-15%. Lo mejor es fraccionar una unidad en cuatro o cinco partes con bolsas múltiples y transfundir lo necesario, cada uno a dos días. En prematuros estables la Hb se puede mantener en 10 mg/dl; cuando haya compromiso cardiopulmonar hay que mantenerla por encima de 13 mg/dl. De todos modos hay que insistir en

el montaje de pruebas de laboratorio por micrométodos para estos niños (Recomendación Grado B).

La controversia más importante es el uso de transfusiones en prematuros «sanos» (no enfermos) que no están ganando peso; signos tales como taquicardia, hipoactividad y poco apetito se le atribuyen a la anemia; sin embargo no hay correlación con el hematocrito (201). Los estudios de ganancia de peso son contradictorios (202,203), las decisiones en este caso son puramente clínicas (Nivel de Evidencia III). En estos últimos pacientes es muy factible que la eritropoyetina sea una alternativa terapéutica profiláctica (204,205) (Recomendación Grado B).

8.1.4. Recomendaciones

8.1.4.1. Glóbulos rojos en pacientes menores de cuatro meses

Choque asociado a hemorragia feto materna o pérdida sanguínea por anomalías específicas del cordón umbilical o la placenta (Recomendación Grado A).

Hemoglobina <13 g/dl y severa enfermedad pulmonar o cardíaca cianósante, o falla cardíaca (Recomendación Grado B).

Pérdida aguda de 10% o más del volumen sanguíneo, o flebotomía para pruebas de laboratorio cuando el volumen acumulativo excede 10% del volumen sanguíneo (mayor de 8.5 ml/kg) en un período de una semana y la hemoglobina ha caído a menos de 13 g/dl (Recomendación Grado B).

Hemoglobina <8 g/dl en recién nacido estable o menor de 9 g/dl con manifestaciones clínicas de anemia (taquicardia, taquipnea, apnea inexplicada, letargia, pobre ganancia de peso), atribuible a anemia, la cual no responde a otras medidas (Recomendación Grado B).

Exanguinotransfusión para enfermedad hemolítica severa del recién nacido (Recomendación Grado A).

8.1.4.2. Glóbulos rojos en pacientes mayores de cuatro meses

Hemoglobina preoperatoria menor de 8 g/dl asintomática; en casos quirúrgicos de emergencia o en electiva cuando una terapia alterna no está disponible o no es clínicamente apropiada (Recomendación Grado B).

Hemoglobina postoperatoria < 8 g/dl con signos o síntomas de anemia (Recomendación Grado B).

Pérdida aguda igual o mayor de 15% del volumen sanguíneo, o signos y síntomas de hipovolemia que no responde, a la administración de fluidos (Recomendación Grado A).

Pérdida intraoperatoria de más de 15% del volumen sanguíneo (Recomendación Grado A).

Hemoglobina menor de 13 g/dl y enfermedad cardiopulmonar severa (requieren oxígeno suplementario o ventilación asistida) o en niños con enfermedad cardíaca estructural y cianósante, falla cardíaca congestiva, sometidos a circulación extracorpórea, o hemoglobinopatía congénita disfuncional (Recomendación Grado A).

En niños que reciben tratamiento para cáncer (quimioterapia y/o radioterapia):

- En un niño asintomático estable en recuperación de anemia inducida por terapia, la transfusión de glóbulos rojos es usualmente requerida sólo con hemoglobina < 8 g/dl con un conteo de reticulocitos bajo (Recomendación Grado B).

- Hemoglobina menor de 8 g/dl en un paciente que inicia un curso de inducción o mantenimiento de quimioterapia (Recomendación Grado A).

- Hemoglobina de menos de 10 g/dl en un paciente sometido a terapia de radiación (Recomendación Grado B).

- Pérdida aguda de sangre estimada en más del 10% del volumen sanguíneo del paciente o concentración de Hb de menos de 8 g/dl en niño incapaz de producir glóbulos rojos (Recomendación Grado A).

Hemoglobina menor de 8 g/dl en pacientes con anemia crónica sin respuesta a tratamiento médico y signos o síntomas de anemia (taquicardia, cambios en el estado mental, signos y síntomas de isquemia, o falta de crecimiento atribuible a anemia) (Recomendación Grado A).

Hemoglobina menor de 14 g/dl en un paciente con insuficiencia respiratoria que no se corrige con oxígeno suplementario o soporte ventilatorio (Recomendación Grado B).

Deficiencia severa de hierro con hemoglobina de menos de 5 g/dl (Recomendación Grado B).

Complicaciones de enfermedad de células falciformes, como accidente cerebrovascular, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, priapismo recurrente, o para preparación preoperatoria para cirugía con anestesia general (Recomendación Grado A).

Régimen de transfusión crónica para talasemia u otras alteraciones dependientes de glóbulos rojos, para prevenir las consecuencias de la anemia severa y la eritropoyesis inefectiva (Recomendación Grado B).

Anemia crónica adquirida o congénita sin una expectativa satisfactoria de respuesta a la terapia médica (Recomendación Grado B).

Dosis: 10 ml/kg eleva normalmente la Hb en aproximadamente 2 gramos. Con Hb menores o iguales a 5 g/dl se debe transfundir lentamente a 2 ml/kg (Recomendación Grado A).

8.2. Transfusión de plaquetas

Las plaquetas se preparan a partir de una unidad de sangre donada por aféresis, usando una máquina de centrifugación continua (donante único). La unidad de plaquetas de donante único se suspende en 30-70 ml de plasma y contiene aproximadamente el 85% de las plaquetas originales en la unidad ($5-7 \times 10^{10}$ plaquetas) (206). Las plaquetas de aféresis pueden producir 3-4 por 10^{11} plaquetas equivalentes a seis o más unidades de plaquetas sencillas en 50 a 150 ml de plasma.

La recuperación plaquetaria depende de variables de la misma unidad, y las condiciones clínicas del paciente, tales como fiebre, sepsis, consumo, etcétera. (207) (Nivel de Evidencia IV).

8.2.1. Criterios para transfundir plaquetas

Usualmente no hay hemorragia activa cuando el recuento plaquetario es mayor de 10.000 por mm^3 (208). Los niños con leucemia linfoide aguda (LLA) resuelven su trombocitopenia inicial mucho más rápido que aquellos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) (Recomendación Grado A).

Sin embargo, con problemas adicionales de coagulación las transfusiones profilácticas deben ser más agresivas. Los criterios para el paciente trombocitopénico que necesita cirugía tienen mayor controversia; en general, se recomienda mantener las plaquetas por encima de 50.000/ml, aunque es deseable un recuento mayor en cirugía cerebral y ocular (209). En transfusiones masivas y exanguinotransfusión, puede ser necesario aportar plaquetas dependiendo de condiciones asociadas (CID) o de la antigüedad de la sangre (Recomendación Grado B).

8.2.2. Dosis de plaquetas

Las guías han sido publicadas extensamente (210). Una unidad de plaquetas ($5-7 \times 10^{10}$), por diez kilogramos de peso debe aumentar el recuento en 40.000-50.000 / mm^3 . Cuando se utiliza el área corporal, una unidad de plaquetas/ m^2 aumentará el recuento en 10.000 / mm^3 ; para determinar la efectividad de la transfusión se debe medir las plaquetas antes y después de ella (Recomendación Grado A). La recuperación del recuento depende de una serie de variables: el recuento del donante y su procesamiento, y factores del huésped, particularmente fiebre, infección y consumo. En personas multitransfundidas se pueden desarrollar aloanticuerpos, generando una pobre respuesta plaquetaria.

8.2.3. Indicaciones clínicas

8.2.3.1. Falla medular

Esta es la razón más importante para el uso de plaquetas, sobre todo la inducción de trombocitopenia producida por quimioterapia y/o radiación; los pacientes con neoplasias que comprometen la médula ósea (leucemia, linfoma etc.), también necesitan soporte plaquetario. Pacientes con falla medular primaria (anemia aplásica de Fanconi), usualmente requieren soporte plaquetario de intensidad variable así como los niños sujetos a trasplante de médula ósea o autotrasplante. Los donantes para pacientes con anemia aplásica no deben ser familiares cuando hay posibilidad de trasplante (Nivel de Evidencia IV).

8.2.3.2. Destrucción plaquetaria

Los mecanismos que operan para las plaquetas propias serán iguales para las transfundidas; por lo tanto se reservan para hemorragia activa y cirugía.

8.2.3.2.1. Mecanismos no inmunes

Incluye los fenómenos de activación endotelial, como el síndrome hemolítico urémico (SHU), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), la enterocolitis necrosante (ECN) y los síndromes de coagulopatía de consumo (CID).

En CID y enterocolitis, el soporte plaquetario debe ser agresivo; en SHU y PTT las plaquetas pueden ser contraproducentes (23). En hiperesplenismo y atrapamiento plaquetario puede haber necesidad de plaquetas. Finalmente, en el dengue hemorrágico no hay necesidad de plaquetas en la inmensa mayoría de los casos; el tratamiento consiste en un diagnóstico correcto e hidratación apropiada (Recomendación Grado A).

8.2.3.2.2. Mecanismos inmunes

La trombocitopenia es mediada por anticuerpos unidos a las plaquetas, las cuales son removidas rápidamente de la circulación. Puede haber aloanticuerpos en sensibilización plaquetaria, púrpura post transfusión y en la púrpura aloinmune neonatal; en este último caso se transfunden plaquetas maternas (212), las cuales deben ser irradiadas (Recomendación Grado B).

Hay varias enfermedades (ejemplo, lupus) que se asocian con autoanticuerpos antiplaquetarios, pero la más importante de ellas es la púrpura trombocitopénica inmune en niños. El uso de plaquetas está restringido a hemorragias del sistema nervioso central y cirugía en esta enfermedad (Recomendación Grado A).

8.2.3.2.3. Trombocitopenia neonatal

Las transfusiones de plaquetas y por lo tanto la trombocitopenia, son muy comunes en recién nacidos enfermos. Los prematuros fácilmente desarrollan CID, o consumo de plaquetas, en asociación con asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, hemorragia cerebral, ECN y acidosis.

El neonato crónicamente enfermo con pobre ingreso calórico y crecimiento, puede tener problemas de producción plaquetaria. Idealmente, las plaquetas administradas a neonatos deben ser citomegalovirus negativas e irradiadas, cuando la madre sea CMV negativa y el neonato sea menor de 1.200 g Una unidad de plaquetas es más que suficiente para un recién nacido de cualquier peso. Si hay facilidades una unidad se puede fraccionar y utilizar en niños prematuros en varios días (Recomendación Grado A).

8.2.4. Recomendaciones

8.2.4.1. Para recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación)

Conteo de plaquetas menor de 50.000/ml en un recién nacido estable (sin sangrado, sin problemas cardíacos, vasculares o respiratorios) (Recomendación Grado B).

Conteo de plaquetas menor de 100.000/ml en recién nacido prematuro inestable o enfermo a riesgo de hemorragia intracraneal (Recomendación Grado B).

8.2.4.2. En todos los otros casos

Conteo de plaquetas menor de 20.000/ml (Recomendación Grado B).

Conteo de plaquetas menor de 50.000/ml con sangrado activo (Recomendación Grado A).

Conteo de plaquetas menor de 50.000/ml y procedimientos invasivos, menos de 100.000/ml cuando se anticipa neurocirugía (Recomendación Grado A).

Dosis: Se espera que 4 unidades de concentrados de plaquetas/m² o una unidad de concentrado/7.5 Kg incremente el conteo en 40.000-50.000 /ml a los 50-60 minutos postransfusión.

8.3. Transfusiones de plasma y crioprecipitado

Las indicaciones de plasma no son muy amplias en el área de pediatría. Se usa para remplazar un factor de coagulación, cuando un concentrado específico no esté disponible, por ejemplo, factor XI; también en CID y en enfermedades hepáticas. Cuando se presenta hemorragia en deficiencia de vitamina K neonatal, es necesaria su utilización, lo mismo que en defectos adquiridos de vitamina K.

En niños con sepsis con o sin CID, particularmente en neonatos, se ha postulado el uso de plasma para el soporte de estos pacientes; en casos de CID se asocia crioprecipitado no solo por los factores de coagulación, sino por los aportes de complemento y fibronectina, aunque no hay evidencia de su eficacia (213,214) (Nivel de Evidencia III).

Las indicaciones de crioprecipitado consisten en las deficiencias de fibrinógeno y en la enfermedad de Von Willebrand, cuando no haya concentrado de factor VIII que contenga niveles adecuados de las formas multiméricas de factor de Von Willebrand.

También es útil en la terapia de remplazo para CID, y en hemofílicos en ausencia de concentrados de factor VIII. Usualmente se administra una unidad de crioprecipitado por cada 5 o 10 kg de peso (Recomendación Grado B) (Nivel de evidencia III.1, III.2, III.3 y IV).

8.4. Recomendación de investigación

Hay un campo muy grande para explorar: el uso de EPO en recién nacidos prematuros sanos y enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. Dodd RY. The risk of transfusion transmitted infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 419-420.
2. Grant FS. Autotransfusion. *Ann Surg* 74: 253, 1221.
3. Milles G, Langston HT, Dalessandro W. Autologous Transfusion. p 76. In the John Alexander Monograph series. Charles C. Thomas, Springfield 1971.
4. Sandler SG: Overview p 1. In Sander SG, Silvergleid AJ (eds): Autologous Transfusion. A technical workshop. American Association of Blood Banks. Bethesda, 1983.
5. Devine T, Tostowai L, Hoffstadter DM et al: Blood donation transfusion practice: The 1990 American Association of Blood Bank Institutional Member ship questionnaire *Transfusion* 32: 683, 1992.
6. Shulman IA. comprehensive Transfusion Medicine Survey. Set J-C 1992. College of American Pathologist. Northfield, IL 60093.
7. Linden JV. Autologous blood errors and incidents . *Transfusion* 1994; 34:285. Abstract.
8. Sazama K. Reports of 355 Transfusion Associated Deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 33: 139,1990.
9. Linden JV, Paul B, Dressler KP: A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 32: 601,1992.
10. Mc Vay PA, Andrews A, Kaplan EB, et al. Donation reactions among autologous donors. *Transfusion* 1990, 30:249-252.
11. AuBuchon JP, Popovsky MA. The safety of preoperative autologous blood donation in the nonhospital setting. *Transfusion* 1991; 31:513-517.
12. Domen RE, Hnat, Panasiuk M. Autologous blood donation by patients with cardiovascular disease. *Vox Sang* 1992; 63:137 letter.
13. Hillyer CD, Hart KK, Lackey DA 3rd, Iin LS, Bryan JA. Comparable safety of blood collection in "high-risk" autologous donor versus non high-risk autologous and directed donors in a hospital setting. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 275-277
14. Adegboyega PA, Patten DE. A review of presurgical autologous blood donation by high- risk patients. *Transfus Med Rev* 1994; 8:200-209.
15. Busch ORC, Hop WCJ, Hoyneck van Papendrecht MAW, Marquet RL, Jekeel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J. Med* 1993; 328: 1372-1376.
16. Peller S, Sayfan J, Levy Y, et al. Immunological profile changes following perioperative autologous vs. homologous blood transfusion in oncologic patient. *J Surg Oncol* 1994, 56: 98-101.
17. Silvergleid A. Autologous and Designated Donor Programs. In: Petz L, Swisher S, Kleinman S et al. *Transfusional Medicine*. Third Edition. Churchill Livingstone, 1996. P.271-294.
18. Domen R. Preoperative autologous blood donation: Clinical, economic, and ethical issues. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1996, 63:295-300.
19. Toy PTCY, Strauss RG, Stehling LC, et al. Predeposited autologous blood for elective surgery: a national multicenter study. *N Eng J Med* 1987; 316: 517-20.
20. Goodnough LT, Vizmeg K, Verbrugge D. The impact of autologous blood ordering and blood procurement practices on allogenic blood exposure in elective orthopedic surgery patients. *Amer J Clin Path* 1994; 101:354-7.
21. Toy PTCY, Menozzi D, Strauss RG, et al. Efficacy of preoperative donation of blood for autologous use in radical prostatectomy. *Transfusion* 1993; 33:721-4.
22. Hebert WNP, Owen HG, Collins ML. Autologous blood storage in obstetrics. *Obstet Gynecol* 1988; 72:166-70.
23. Combs A, Murphy E, Laros R. Cost-benefit analysis of autologous blood donation in obstetrics. *Obstet Gynecol* 1992;80:621-25.

24. Simpson M, Georgopoulos G, Orsini E. Autologous transfusion for orthopaedic procedures at a children's hospital. *The journal of bone and joint surgery* 1992; 74:652-58.
25. Tasaki T, Ohto H, Noguchi M, et al. Autologous blood donation elective surgery in children. *Vox Sang* 1992; 63:90-5.
26. Yowtovian R, Kruskall MS, MS, Barben JP: Autologous - blood transfusion: the reimbursement dilemma., *J Bone Joint Surg* 74A: 1265, 1992.
27. Richards C, Kolins J, Trindade CD. Autologous transfusion-transmitted *Yersinia enterocolitica*. *JAMA* 1992; 268:1541-2
28. Thomás MJ, Gillon J, Desmond MJ. Preoperative autologous donation. *Transfusion* 1996; 36:633-39
29. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr, Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: A multi-institutional study. *Immunohematology* 1996; 12:87-9.
30. Renner SW, Howanitz PJ, Bachner P. Preoperative autologous blood donation in 612 hospitalizations. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:613-9
31. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31: 857-68.
32. Martin E, Ott E, Extreme hemodilution in the Harrington procedure. *Bibl Haematol* 1981; 47: 322-37.
33. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL, et al. Effect of hemodilution on transfusion requirements in liver resection. *Lancet* 1989; 2:1380-2.
34. Rose D, Coutsofidis T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 1981; 31: 375-81.
35. Stehling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine, Perioperative hemodilution: Pro. *Transfusion* 1994; 34:265-268.
36. Priebe HJ. Hemodilution and oxygenation. *Int Anesthesiol Clin* 1981; 19: 237-55.
37. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31: 857-868.
38. Cooley DA, Crawford ES, Howell JF, Beall AC. Open heart surgery in Jehovah's Witnesses. *Am J Cardiol* 1964; 13:779-81.
39. Beall AC, Yow EM, Bloomwell RD, Hallman GL, Cooley DA. Open heart surgery without blood transfusion. *Arch Surg* 1967; 94: 567-70.
40. Hallowell P, Bland JHL, Buckley MJ, Lowenstein E. Transfusion of fresh autologous blood in open heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 941-8.
41. Zubiate P, Kay JH, Mendez AM, Krohn BG, Hochman R, Dunne EF. Coronary artery surgery. A new technique with use of little blood, if any. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68:263-7.
42. Cohn LH, Fosberg AM, Anderson WP, Collins JJ Jr. The effects of phlebotomy, hemodilution and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery. *Chest* 1975; 68: 283-7.
43. Kafer ER, Isley MR, Hansen T, et al. Automated acute normovolemic hemodilution reduces blood transfusion requirements for spinal fusion (abstract). *Anesth Analg* 1986; 65(suppl): S76.
44. Kramer AH, Hertzner NR, Beven EG. Intraoperative hemodilution during elective vascular reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 831-6.
45. Cutler BS. Avoidance of homologous transfusion in aortic operations: the role of autotransfusion, hemodilution, and surgical technique. *Surgery* 1984; 95: 717-23.
46. Desmond MJ, Thomás MJ, Guillon J, et al. Perioperative red cell salvage. *Transfusion* 1996; 36: 644-651.
47. Giordano GF, Giordano DM, Wallace BA, et al. AN analysis of 9918 consecutive perioperative autotransfusions. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 103-10.2.
48. Williamson L. Homologous blood transfusion: the risk and alternatives. *Br J Haematol* 1994; 88:451-8.
49. Breyer RH, Engleman RM, Rousou JA, et al. Blood conservation for myocardial revascularisation. Is it cost effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 512-22.

50. Bell K, Stott K, Sinclair CJ, et al. A controlled trial of intraoperative autologous transfusion in cardiothoracic surgery measuring effect on transfusion requirements and clinical outcome. *Transfusion Med* 1992; 2:295-300.
51. Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, et al. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 1991; 38: 511-7
52. Brown G, Bookallil M, Herkes R. Use of de cell saver during elective abdominal aortic aneurysm surgery-influence on transfusion with bank blood. A retrospective survey. *Anaesthetic Intensive Care* 1991; 19:545-50.
53. Pelley-Patteson C, Ammar AD, Kelly H. Should the cell saver autotransfusion device be used routinely in all infrarenal abdominal aortic bypass operations? *J Vascular Surg* 1993; 18:261-5.
54. Reiner DS, Tortolani AJ. Postoperative peritoneal blood salvage with autotransfusion after hepatic trauma. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:501-4.
55. Fijimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, et al. Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 1065-9.
56. Vengelen-Tyler V, ed Technical Manual. 12th de. Bethesda, MD:AABB, 1996.
57. Popovsky MA, ed. Transfusion Reactions. Bethesda, MD: AABB Tres, 1996.
58. Pineda AA, et al. Transfusion Reaction. *Transfusion* 1978; 18:1-7.
59. Pineda AA et al. Hemolytic transfusion reaction. *Mayo clin Proc* 1978; 53:378-390.
60. Garraty G. The significance of complement in immunohematology. *Crit Rev Clin Lab Sei* 1985, 20:25-26.
61. Manitove et al. Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next?. *Vox Sang* 1982, 42: 318-321.
62. Oksanen et al. Adverse reactions to platelet transfusion. *Vox sang* 1994; 67:356-361.
63. Dzieczkowski et al. Transfusion of white cell reduced cellular blood products. *Transfusion* 1995, 35: 20-25.
64. Yomtavian R. et al. A prospective microbiologic surveillance program. *Transfusion* 1993; 33: 902-965.
65. Olthuis et al. Method for removal of contaminating bacteria during veripuncture (abstract). International Society for Blood Transfusion Regional Congress. Manchester, England 1995:77.
66. Maki et al. Prospective Randomised trial of providone-iodone, alcohol and clohexidine *Lancet* 1991; 338: 339-343.
67. Strand et al. Effect of iodophor vs iodine tincture stain preparation *JAMA* 1993; 269: 1004-1006.
68. Goldman et Blajchman. Blood product-associated sepsis. *Transfus Med Rev* 1991 S:73-83.
69. Klein H, de. Standards. 17th De. Bethesda, MD:AABB, 1996.
70. Popovsky MA et al. Transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1992; 32: 589-592.
71. Ohto et al. Survey of transfusion 6VHD in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev* 1996; 10:31-43.
72. Petz et al. Report of a fatal case of 6VHD with transfusion of blood from a second degree relative and a survey of predisposing factors.
73. National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel. Use of autologous blood: Transfusion Alert. *Transfusion* 1995; 35:703-711, 1995.
74. Infectious Disease Testing for Blood Transfusions. NIH Consensus Statement 1995 Jan 9-11; 13(1): 1-29.
75. Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, et al. Viscosity of mixture of a sickle cell and normal red cell at varying hematocrit levels: implications for transfusion. *Transfusion* 27:228, 1987
76. Keitel HG, Thompson D, Itano HA: Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. *J Clin Invest* 35:998, 1956
77. Pearson HA, Cornelius EA, Schwartz AD, et al. Transfusion-reversible functional asplenia in young children with sickle cell anemia. *N Eng J Med* 228:334, 1970

78. Miller DM, Winslow RM, Klein HG, et al. Improved exercise performance after exchange transfusion in subjects with sickle cell anemia. *Blood* 56:1127, 1980
79. Rodgers GP, Schechter AN, Noguchi CT, et al. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 311:1534, 1984
80. Klein HG. Transfusion support of hemoglobinopathies. p 168. In *Cash J (de): Progress in Transfusion Medicine. Vol 3 Churchill Livingstone, Edinburgh 1987*
81. Koshy M, Burd L, Wallace D et al. Prophylactic red cell transfusion in pregnancy patients with sickle cell disease. *N Engl J med* 319:1447, 1988
82. Miller KD, Greenber5g AE, Cambell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 321:65, 1989
83. Jacoby JA, Hunt JV, Kosinski KS, et al. Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion *N Engl J Med* 303:1098, 1980
84. Winslow RM, monge CC, Brown EG, et al. The effect of hemodilution on O₂ transport in high altitude polycythemia. *J Appl Physiol* 59, 1495, 1985
85. Freireich EJ, Thomas LB, Frei E III, et al. A Distinctive type in intracerebral hemorrhage associated with "blastic crisis" in patients with leukemia. *Cancer* 13:146, 1960
86. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J., Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 79:43, 1985
87. Litchman MA, Rowe JM: Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations, *Blood* 60:279, 1982
88. Cuttner J, Holland JF, Norton L, et al. Therapeutic leukapheresis in acute myelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 11:76, 1083
89. Hester JP, McCredie KB, Freirich EJ. Response to chronic leukapheresis procedures and survival of chronic myelogenous leukemia patients. *Transfusion* 22:305, 1982
90. Lowenthal RM, Buskard NA, Goldman JM, et al. Intensive leukapheresis as an initial therapy for chronic granulocytic leukemia. *Blood* 46:835, 1975
91. Goldfinger D, Capostagno V, Lowe C et al. Use of long-term leukapheresis in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Transfusion* 20:450, 1980
92. Cooper IA, Ding JC, Adams PB. Intensive Leukapheresis in the management of cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and lymphocytic lymphoma *Am J Hematol* 6:387, 1979
93. Fay JW, Moore JO, Logue GL et al. Leukapheresis therapy of leukemic reticuloendotheliosis (hair cell leukemia). *Blood* 54:747, 1079
94. Golomb HM, Kraut EH, Oviatt DL, et al. Absence of prolonged benefit of initial leukapheresis therapy for hair cell leukemia. *Am J Hematol* 14:49, 1983
95. Wright DG, Karsh J, Fauci AS, et al. Lymphocytic depletion and immunosuppression with repeated leukapheresis by continuous flow centrifugation. *Blood* 58:451, 1981
96. Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, et al. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 24:867, 1081
97. Wallace DJ, Goldfinger D, Lowe X, et al. A double blind controlled study of lymphoplasmapheresis versus sham apheresis in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 306:1406, 1982
98. Chievitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythemia vera . *Acta Med Scand* 172:51, 1962
99. Dawson AA, Ogston D: The influence of the platelet count on the incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in polycythemia vera. *Postgrad Med J* 46:76, 1970
100. Kessler CM, Kleim HG, Havlik RJ. Uncontrolled thrombocytopenia in myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 50:157, 1982

101. Beck JR, Quinn BM, Meier FA, et al. Hyperviscosity syndrome in paraproteinemia: managed by plasma exchange, monitored by serum test. *Transfusion* 22:51, 1982
102. King ME, Breslow JL, Lees RS. Plasma -exchange therapy of homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 302:1457, 1979
103. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by-low density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 70:1010, 1992
104. Jacob BG, Richter WO, Schwandt P et al. Therapy of severe hypercholesterolemia by low density lipoprotein apheresis with immunoadsorption: effects of the addition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors to therapy. *Clin Invest* 71:908, 1993
105. Gibberd FB, Billimoria JD, Page NGR et al. Hereditary ataxic polyneuritis (Refsum's disease) treated by diet and plasma-exchange. *Lancet* 1:575, 1979
106. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Jowenthal RM et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *BMJ* 2:252, 1975
107. Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive agents in antinuclear membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *JAMA* 241:354, 1978
108. Rodnitz RL, Bosch EP. Chronic long-interval plasma exchange in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 41:715, 1984
109. Kornfield P, Ambinder EP, Mittag T, et al. Plasmapheresis in generalized refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol* 38:478, 1972
110. Roujeau JC, Kalis B, Lauret P et al. Plasma exchange in corticosteroid-resistant pemphigus. *Br J Dermatol* 106:103, 1982
111. Pintado T, Taswell HF, Bowie EJW. Treatment of life-threatening hemorrhage due to acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 46:535, 1975
112. Nilsson I, Johnson S, Sundquist S et al. A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein-A Sepharose adsorption in hemophilia substitution therapy and surgery in a patient with hemophilia B antibody. *Blood* 58:38, 1981
113. Moser VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 21: 291, 1981
114. Cimo PL, Aster RH. Post-transfusion purpura: successful treatment by exchange transfusion. *N Engl J Med* 287:290, 1972
115. Snyder HW, Cochran SK, Balint JP, et al. Experience with protein A-immunoadsorption in treatment resistant immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 79:2237, 1992
116. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314:461, 1986
117. The Guillain Barré Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain Barré syndrome. *Neurology* 35:1096, 1985
118. Frech Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain Barré syndrome: role of replacement fluid. *Ann Neurol* 22:753, 1987
119. Van der Meche FGA, Schmitz PIM, The Dutch Guillain Barré Study Group: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1123, 1992
120. Huston DP, White MJ, Mattioli C et al. A controlled trial of plasmapheresis and cyclophosphamide therapy of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 26:S33, 1983
121. Lachin JM, Lan SP: Termination of a clinical trial with no treatment group difference: The Lupus Nephritis Study Group. *Control Clin Trials* 13:62, 1992
122. Wallace DJ, Goldfinger D, Lowe C et al. A double blind, controlled study of lymphoplasmapheresis versus sham plasmapheresis in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 306:1406, 1982

123. Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, et al. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum* 24:867, 1981
124. Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, et al. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled double blind study. *N Engl J Med* 308:1124, 1983
125. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 326:1380, 1992
126. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive immunosuppressive therapy in progressive multiple sclerosis: a randomized three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide., plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 308, 173 1983
127. Khatri BO, Mc Quillen MP, Harrington GJ, et al. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients treatment with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39:1143, 1989
128. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO et al. Double-blind study of true vs sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39:1143, 1989
129. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337:441, 1991
130. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange and plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325:393, 1991
131. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome *N Engl J Med* 325:398, 1991.
132. Kasper CK, Lusher JM. Recent evolution of clotting factor concentrates for hemophilia A and B. *Transfusión* 1993, 33:422,434
133. Centers for Disease Control. Safety of therapeutic products for hemophilia patients. *MMWR* 1988;37:441-444, 449-450
134. Le Frere JJ, Mariotti M, Thauvin M. B19 parvovirus DNA in solvent-detergent treated anti-haemophilia concentrates. *Lancet* 1994;343:211-212
135. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (Factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *N Engl J Med* 1990;323:1800-1805
136. Morfini M, Longo G, Messori A et al. Pharmacokinetics properties of recombinant factor VIII compared with a monoclonally purified concentrate (Hemofil M). *Thromb Haemost* 1992;68:433-435
137. Berntorp E. Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. *Haemophilia* 1995;1 (suppl 1):3-7.
138. Nilsson MI, Hedner U, Ahlberg A. Hemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:129-135
139. Nilsson MI, Berntorp E, Lofqvist T, et al. Twenty five years experience of prophylaxis treatment in several haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32
140. Petrini P, Lindwall N, Egberg N, et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:280-287
141. National Hemophilia Foundation . Merckal and Scientific Advisory Council (MÁSAC) recommendation concerning prophylaxis. New York: The National Hemophilia Foundation, 1994; Medical Bulletin 193, Chapter Advisory 197
142. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) for treatment of disorders of hemostasis. *Progr Hemost Thromb* 1986; 8:19-45
143. Mariani G, Mannucci PM, Cattaneo M, eds. Desmopressin in bleeding disorders. NATO ASI Series A: Life Sciences. New York: Plenum Press, 1993;42:317-324
144. Forbes CD, Barr D, Reid G et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med L* 1972;2:311-313

145. Reid WO, Lucase ON, Francisco S, et al. The use of e-aminocapróico acid in the management of dental extractions in the hemophilic. *Am J Med Sci* 1964;248:184-188
146. Sindet_Pederson S, Ingerslev J, Ramstrom G, et al. Management of oral bleeding in haemophilic patients (letter). *Lancet* 1988;2:566
147. Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991; 28 (suppl 6): 3-5
148. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79:568-575
149. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 1994;71: 520-525
150. Lusher JM, Kessler CM, eds. Hemophilia and von Willebrand's disease in the 1990's. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991;943:443-453.
151. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand's disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP) . *Br J Haematol* 1992;82:87-93
152. Lethagen S. von Willebrand's disease. Pathogenesis and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:1-11
153. Holmberg L, Nilson MI. von Willebrand's disease. *Eur J Haematol* 1992;48:127-141
154. Storb R, Doney KC, Thomás ED, et al: Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 59;236, 1982.
155. Bartin MM, Gale RP, Rimm AA: Allogenic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 245:1132,1981.
156. Storb R, Weiden PL: Transfusion problems associated with transplantation. *Semin Hematol* 18:163, 1981.
157. Opelz G: Improved Kidney graft survival in non-transfused recipients. *Transplant Proc* 19:149, 1987.
158. Cecka M, Toyotome A: The transfusion effect. In *clinical Transplants*, ed. P Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 1989.
159. Sayers MH, Anderson KC. Goodnough LT et al: Reducing the risk for transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Ann Intern Med* 116:55, 1992.
160. Bowden R, Sayers M. The risk of transmitting cytomegalovirus infection by fresh frozen plasma. *Transfusion* 30:762, 1990.
161. Demmler GJ, Brady MT, Bijou H et al: Posttransfusion cytomegalovirus infection in neonates: role of saline-washed red blood cells. *J Pediatr* 108:762,1986.
162. Luban NL, Williams AE, MacDonald MG et el: Low incidence of acquired cytomegalovirus infection in neonates transfused with washed red blood cells. *Am J Dis Child* 141:416, 1987.
163. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Keller EE et al:Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel. *Ann Inter Med* 89:625,1987.
164. Brandy MT, Milam JD, Anderson DC et al:Use of deglycerolized red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates. *J Infect Dis* 150:334, 1984.
165. Taylor BJ, Jacobs RF, Baker RL et al: Frozen deglycerolized blood prevents transfusion-acquired cytomegalovirus infections in neonates. *Ped Infect Dis* 5:188, 1986.
166. Bowden RA, Slinchter SJ, Sayers MH et al: Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 78:246, 1991.
167. Bowden RA, Sayers MH, Cays MJ et al: the role of blood product filtration in the prevention of transfusion cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Transfusion* 29 (Suppl S205):57S, 1989.
168. De Witte T, Schattenberg A, Van Dijk BA et al: Prevention of primary cytomegalovirus infection after allogenic bone marrow transplantation by using leukocyte-poor random blood products from cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors. *Transplantation* 50:964, 1990.

169. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL et al: Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. *Lancet* 1:1228, 1989.
170. Przepiorka D, LeParc GF, Stovall MA et al: Use of irradiated blood components. *Am J Clin Pathol* 106:6,1996.
171. Petz LD, Calhoun L: Preparation for blood and blood product replacement. In *Transplantation of the liver*. Busuttil R, Klintmalm G, WB Saunders Company, 1994, pp 447.
172. Andersen CB, Ladefoged SD, Taaning E: Transfusion-associated graft-versus-graft and potential graft-versus-host disease in a renal allotransplanted patient. *Hum Pathol* 23:831, 1993.
173. Greenbaum BH: Transfusion-associated graft-versus-host disease: Historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 9:1889, 1991.
174. Rosen NR, Weidner JG, Boldt HD, et al: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: Selection of an adequate dose of gamma radiation. *Transfusion* 33:125, 1993.
175. Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH et al: Renal homografts in patients with major donor recipient blood group incompatibilities. *Surgery* 55:195, 1964.
176. Belle SH, Beringer KC, Murphy JB et al: The Pitt-UNOS liver transplant registry. In Terasaki PI, Cecka JM eds. *Clinical transplants 1992*. Los Angeles, UCLA tissue typing laboratory, 1993.
177. Butler P, Israel L, Nusbacher J et al: Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion* 25:120, 1985.
178. Lewis JH, Bontempo FA, Cornell F et al: Blood use in liver transplantation. *Transfusion* 27:222, 1987.
179. Motschman TL, Taswell HF, Brecher ME et al: Blood bank support of a liver transplantation program. *Mayo Clin Proc* 64:103, 1989.
180. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT: Prudent strategies for elective red blood cells transfusion. *Annals Intern Med*, 116: 393, 1992.
181. Gmur J, Burger J, Schanz U et al: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 338: 1223, 1991.
182. National Institutes of Health. Consensus development conference on platelet transfusion therapy. *JAMA* 257: 1777, 1987.
183. Gaydos LA, Freirech EJ, Mantel N: The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukaemia. *N Engl J Med* 266:905, 1962.
184. Klein HG, Strauss RG, Schiffer CA: Granulocyte transfusion therapy. *Semin Hematol* 33:359, 1996.
185. Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U: Graft-versus-host reaction following blood transfusion. *Am J Med* 72:951, 1982.
186. Zulian GB, Roux E, Tiercy JM, et al: transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient treated with Cladribine: demonstration of exogenous DNA in various tissue extracts by PCR analysis. *Br J Haematol*.
187. Greenbaum BH: Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 9:1889, 1991.
188. Przepiorka D, LeParc GF, Stovall MA et al: Use of irradiated blood components. *Am J Clin Pathol* 106:6, 1996.
189. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. WB Saunders Co, 1996. cap 50 - 52
190. Levy SV. Current concepts in pediatric transfusion medicine. in *Transfusion therapy. guidelines for practice* Summers SH, Smith DH et al (eds). Arlington VA, American Association of Blood Banks 1990.
191. Schwarz S, Frantz RA, Shoemaker WC: Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia and hypoxia. *Am. J. Physiol* 241: H864, 871, 1981.
192. Case RB, Berglund E, et al: Ventricular function VIII. Changes in coronary resistance and ventricular function resulting from acutely induced anemia and the effects thereon of coronary stenosis. *Am J. Med* 10: 397, 1955
193. Homi J, Reynolds J. et al. General anesthesia in sickle cell disease. *Br Med J.* 1: 1599, 1979

194. Luban NCL. Management of pediatric transfusions. *Vox Sang* 67: 229 - 233, 1994 (suppl 3).
195. Tovey EH, Lennon G. blood volume studies in accidental hemorrhage. *J. Obst Gynecol Br, comm.* 5: 749, 1962.
196. Sirchia G, Wenz B, et al Removal of leucocytes from red blood cells by transfusion through a new filter. *Transfusion* 30:30, 1990
197. Jayabose S, Tugal O., Ruddy R, Wuest D, Ciavarella D. Transfusion therapy for severe anemia. *Am J. Pediatric Hem / Onc.* 15:324 - 327, 1993.
198. Stockman, JA.: Anemia of prematurity: Current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatr Clin. North Am.* 33:111, 1986.
199. Phillips, HM, Holland, BM, et al.: Determination of red cell mass in assessment and management of anemia in babies needing blood transfusion. *Lancet* 1:882, 1986.
200. Sacher RA, Luban NLC, Strauss RG. Current practices and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med. Rev.* 1989 3:39- 54
201. Joshi, A., Gerhardt, T., et al.: Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics* 80:79, 1987.
202. Stockman, JA., Clark DA.: Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. *Am. J. Dis. Child.* 138:828, 1984.
203. Blank, JP., Sheagren, T., et al.: The role of rbc transfusion in the premature infant. *Am. J. Dis Child.* 138:831, 1984.
204. Wildness JA, Seward VJ, Kromer iIJ, et al.: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J. Ped.* 129: 680 - 687, 1996.
205. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoiesin. *J. Ped* 129: 258 - 263, 1996
206. Baldini, MG, Ebbe S. Platelets: production,function, transfusion and storage, New York, Grune Stratton, 1984.
207. Murphy MF, Brozovic B, Murphy W, Ouwehand W, Waters AH, Guidelines for platelet transfusion. *Transf Med* 1992: 2: 311 - 318.
208. Murphy S., Litwing S et al. Indications for platelet transfusions in children with acute leukemia *Am J. Hematol* 12: 347, 1982
209. Schifer CA. Prophylactic platelet transfusion. *Transfusion* 32: 295 - 298, 1992.
211. Herman JH, Kamel HT. Platelet transfusion. Current techniques, remaining problems and future prospects *Am J. Ped Hematol / Oncol* 9: 272, 1987.
212. Byrnes JJ, Moake JL: Thrombocytopenic purpura and the hemolytic - uremic syndrome: evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Hematol* 15: 413, 1986.
213. Kaplan C, Daffos F, et al Management of alloimmune thrombocytopenia: antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets, *Blood* 72: 340, 1988
214. Contreras M, Ala FA, Greaves M. et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Medicine* 2: 57 - 63. 1992
215. Lundberg GD. Practice parameters for the use of fresh - frozen plasma, cryoprecipitate and platelets, *JAMA* 271: 777 - 781, 1994.