

## RESÚMENES DE PROFESORES

### CONFERENCIA ANUAL NOMINATIVA «ELISA QUINTANAR GARCÍA»

#### Avances en el diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN)

Dr. Eduardo Muñiz-Díaz

Jefe del Departamento de Inmunohematología. Banc de Sang i Teixits de Cataluña (España).

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) se produce por la acción de aloanticuerpos antieritrocitarios maternos de clase IgG que se transportan activamente a través de la placenta y destruyen los hematíes fetales portadores de los correspondientes antígenos. La EHFRN grave producida por anticuerpos anti-D sigue siendo una complicación vigente de la gestación a pesar de los excelentes resultados conseguidos con la administración profiláctica de gammaglobulina anti-D antenatal y postnatal a las gestantes D-negativo. En diferentes países europeos, la incidencia de aloinmunización anti-D se mantiene entre el 1 y 1.5% de las mujeres D-negativo, probablemente por incumplimiento del protocolo profiláctico de consenso y/o por la falta de ajuste de la dosis de gammaglobulina anti-D postnatal en los casos en que el volumen de hemorragia feto-materna es superior al habitual. Alrededor de un 10% de estas mujeres pueden tener fetos y/o recién nacidos gravemente afectados. El fracaso en la prevención de la aloinmunización exige un control exhaustivo de la gestante para identificar, lo más precozmente posible, las gestaciones en las que los fetos pueden requerir un tratamiento antenatal y/o en las que va a ser necesario inducir el parto para evitar la progresión de la anemia fetal y la aparición de un hydrops fetalis. El control inmunohematológico de todas las mujeres gestantes está diseñado para identificar la presencia de anticuerpos antieritrocitarios capaces de producir EHFRN. La técnica indirecta de la antiglobulina con incubación a 37 °C continúa siendo la técnica de elección para la investigación de los anticuerpos (IgG) con capacidad de producir anemia hemolítica fetal. Después del anti-D, los anticuerpos de especificidad anti-c, anti-E, otros anticuerpos anti-Rh y anti-K también pueden causar EHFRN grave. De todos ellos, los anticuerpos anti-K son los que llevan mayor riesgo de inducir una afectación grave en el feto/neonato, seguido de los anticuerpos de especificidad anti-c. En el caso de anti-K, la anemia generada por supresión de la eritropoyesis es superior a la anemia hemolítica. Dado que hasta un 50% de gestantes portadoras de aloanticuerpos clínicamente significativos tienen antecedentes transfusionales (hasta un 80% en el caso de las portadoras de anti-K), la indicación de transfusión en las mujeres en edad fértil debe estar muy bien fundamentada. En la misma línea, las actuales guías clínicas de transfusión recomiendan respetar el fenotipo c, K y E, cuando la transfusión es estrictamente necesaria. La identificación de cualquier anticuerpo debe acompañarse de la valoración de su posible importancia clínica. Esta valoración debe efectuarse tanto desde el punto de vista del feto como de la madre, quien en algún momento de la gestación o del parto puede necesitar una transfusión. Esta doble valoración es importante, ya que algunos anticuerpos clínicamente significativos en la práctica transfusional no lo son en el contexto de la EHFRN. La titulación seriada del anticuerpo materno todavía sigue empleándose para alertar del riesgo de afectación fetal, por la sencillez de la técnica y por ser accesible a la mayoría de laboratorios. En algunos países se emplean ensayos biológicos in vitro que permiten valorar más objetivamente la capacidad hemolítica del anticuerpo, ya sea como alternativa a la titulación, o sólo en casos seleccionados en los que el comportamiento in vivo del anticuerpo es dudoso o desconocido. Actualmente sabemos que si bien la especificidad del anticuerpo, el título o la concentración del mismo, la clase de inmunoglobulina (IgG), o el grado de expresión del antígeno en los hematíes fetales son factores muy importantes para predecir el riesgo del feto, no representan la totalidad de elementos que pueden incidir en el grado de afectación fetal. Un nuevo factor a considerar es el patrón de glucosilación del anticuerpo y, más

concretamente el grado de fucosilación. Estudios recientes demuestran que un grado bajo de fucosilación del anticuerpo (anti-D de clase IgG) se correlaciona significativamente con un grado mayor de hemólisis y de anemia fetal. Cuanto menor es el grado de fucosilación, mayor es la interacción entre el fragmento Fc de la inmunoglobulina IgG y los receptores Fc macrofágicos y, en definitiva, el proceso de fagocitosis se efectúa de forma más eficiente. Los resultados obtenidos sugieren que probablemente estamos ante algunos de los factores más críticos para la afectación del feto y del recién nacido. De confirmarse esta impresión, el grado de fucosilación del anticuerpo puede convertirse en el marcador de elección para identificar a las gestantes y a los fetos subsidiarios de un seguimiento inmunohematológico y obstétrico más estricto. El análisis del genotipo RhD fetal en plasma materno constituye el avance más importante en la prevención de la EHFRN después de lo que supuso la introducción del programa profiláctico con gammaglobulina anti-D. Curiosamente, el objetivo principal es guiar la administración de la gammaglobulina anti-D para hacer un uso más racional. Sabemos que sólo un 60% de las gestantes D-negativo son portadoras de un feto D-positivo y, sin embargo, la gammaglobulina anti-D se administra al 100% de las gestantes D-negativo. La sensibilidad y la fiabilidad de la técnica de PCR empleada han ido aumentando progresivamente hasta alcanzar niveles prácticamente del 100%. En algunos países europeos se viene realizando esta determinación desde hace unos años en todas las gestantes D-negativo, con unos resultados excelentes que han impulsado la incorporación de la técnica al conjunto de pruebas que conforman el programa de preventión de la EHFRN. Habitualmente, el análisis se efectúa en muestras del segundo trimestre de la gestación y siempre antes de las 28 semanas para decidir si procede o no la administración de la dosis antenatal de gammaglobulina anti-D. En el Banco de Sangre y Tejidos (BST) de Cataluña hemos realizado, durante un período de dos años, un estudio de 290 muestras procedentes de gestantes en el primer trimestre de gestación (8-12 semanas), con el que hemos podido demostrar que la genotipificación RhD fetal es factible y segura en fases más tempranas del embarazo. La ventaja de esta estrategia es que no sólo permite el ahorro de la dosis de gammaglobulina anti-D antenatal, sino de otras dosis que pudieran estimarse necesarias, desde las primeras semanas de la gestación, ante eventos que conformen una hemorragia feto-materna que pudiera resultar sensibilizante para la gestante. Una parte del coste que supone la realización de esta prueba queda compensado por el ahorro en gammaglobulina anti-D. No obstante, en un tema de esta naturaleza, el análisis coste/beneficio debe examinarse con cautela puesto que sólo el beneficio que supone limitar el uso de la gammaglobulina anti-D a aquellas mujeres en las que está justificada su indicación, evitando la exposición innecesaria a un producto de origen humano en aquellas otras que no lo necesitan, es ilimitado. Las técnicas moleculares también nos permiten la caracterización inequívoca del grupo RhD materno cuando los reactivos empleados para el tipaje del antígeno D nos muestran unos resultados de intensidad más débil a la esperada, o cuando estos resultados resultan discrepantes con diferentes reactivos indicando que estamos ante una probable variante RHD. El interés de realizar un análisis del genotipo RhD radica en que en el caso de las variantes agrupadas bajo el epígrafe «D débil», la mayoría (> 95%) corresponden a las variantes D débil tipo 1, 2, 3 y 4.0/4.1 que deben considerarse como D positivo a todos los efectos. Esta aclaración hará que no se administre innecesariamente la gammaglobulina anti-D y que transfundamos hematíes D positivo si en algún momento la transfusión fuera necesaria. Sólo en aproximadamente un 5% de los casos se identifican variantes de D débil que aconsejan una catalogación D negativo con las consecuencias prácticas que de ello se derivan. En el caso de las variantes conocidas como «D parcial» se catalogan como D negativo y no sólo se administra la gammaglobulina anti-D, sino que debe ajustarse la dosis al alta dado que una parte de la misma se fijará a los hematíes D positivo de la madre. Actualmente, la determinación de los genotipos fetales C, c, E y K en plasma materno también es factible con excelentes resultados, así como la determinación del genotipo HPA-1a que resulta de interés para la prevención de la trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune.

**Lecturas recomendadas**

1. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang. 2015; 109 (2): 99-113.
2. Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. Semin Fetal Neonatal Med. 2016; 21 (1): 28-34.
3. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: modern practice and future investigations. Transfus Med Rev. 2016; 30 (4): 159-164.

**SESIÓN PLENARIA II****Criteria for the use of blood from men who have sex with men**

Susan L Stramer

Vice President, Scientific Affairs. American Red Cross.

Criteria for deferral of men who have sex with another man (MSM) have evolved over time and vary for different countries. The goal in the deferral, as in any donor evaluation of suitability, is to ensure that donors who are selected for donation do not have ongoing infectious disease risk or other risks to recipients. Selection strategies have relied on a time-based deferral or permanent deferral for high-risk sexual behaviors and permanent deferral for injection drug use. In the United States, and many other countries (e.g., Canada, the United Kingdom, Australia, Sweden), the MSM permanent deferral related to any MSM exposure since 1977, in place since the early-mid 1980s, has been reduced to a time-based deferral, now one year. However, there is interest in reducing the deferral to three months in many countries (the UK has already done this), or to eliminate a time-based deferral in place of a behavioral risk deferral, where donors would be asked about their recent sexual and other risk behaviors and temporarily deferred if on-going risks are determined (e.g., in Italy and Spain). There are also models (France and Israel) in which plasma is allowed to be donated by MSM and quarantined for a given period dependent on donor return, or inactivated prior to use. To assess the safety of change in the US from a permanent to 1-year deferral beginning in Dec 2015, a national monitoring system has been established and supported by the US federal government (the National Institutes of Health and Food and Drug Administration). The US infectious disease monitoring program is referred to as the «Transfusion Transmissible Infections Monitoring System» (TTIMS) and is a multi-center program designed to capture the results of infectious disease testing (including some research aspects) and risk behavior data from over 50% of US blood donors and donations. The program is divided into the Donor and Donation Coordinating Center (DDCC) from which HIV, HBV and HCV prevalence and incidence are determined from a system-wide database of donors and associated donations, now at 30 months containing over 18 million donations. The second program is the Laboratory and Risk Factor Coordinating Center (LRCC) from which donor risks, novel methods of determining incidence and viral genetic surveillance are performed. Results to date, with the conversion to a 1-year MSM deferral in the US, demonstrate that viral prevalence and incidence have remained stable over time in addition to demonstrated consistency in the viral types circulating in the US as compared to those observed in prior studies.

## SIMPOSIO 1. MANEJO TRANSFUSIONAL EN LA ETAPA PERINATAL

**Gestión para la atención de la hemorragia obstétrica**

Héctor A. Baptista González

Hematólogo. Investigador C. Institutos Nacionales de Salud. Director de Medicina Transfusional y Banco de Sangre. Médica Sur. Academia Nacional de Medicina.

La hemorragia postparto se define como la pérdida de sangre estimada de más de 500 mL después del parto vaginal y más de 1,000 mL después de la cesárea, acompañada de signos y síntomas de hipovolemia dentro de las 24 horas siguientes al proceso de nacimiento y que per-

dida acumulada de 500-999 mL de sangre sólo debería desencadenar un aumento de la supervisión y posibles intervenciones clínicamente indicadas. La hemorragia obstétrica (HO) es la complicación más grave y común del parto y es la causa más frecuentemente prevenible de mortalidad materna. Los datos recientes sugieren que las tasas de hemorragia obstétrica están aumentando en los países desarrollados y que las tasas de morbilidad materna severa asociada a la hemorragia exceden la morbilidad asociada con otras condiciones obstétricas y médicas. La epidemiología de la HO puede variar en función del volumen de nacimientos que se atienden en el hospital, hay diferencias en la práctica sobre la transfusión sanguínea y la morbilidad asociada a la HO entre los diferentes centros, lo que señala la urgente necesidad de sistematizar y mejorar la atención obstétrica y los protocolos de atención de la HO.<sup>1</sup> Para la atención de este problema de salud pública se han desarrollado e implementado programas estandarizados, integrales y multidisciplinarios, los cuales han demostrado reducciones significativas en morbilidad. Un grupo de trabajo de organizaciones de profesionales de la salud de mujeres ha desarrollado un paquete de seguridad para la HO.<sup>2</sup> Dicho paquete de seguridad del paciente es un conjunto de recomendaciones directas basadas en la evidencia para mejorar los resultados. El paquete de consenso sobre hemorragia obstétrica está organizado en cuatro dominios de acción: preparación, reconocimiento y prevención, respuesta e informes y aprendizaje de sistemas. Los cuatro dominios tienen 13 elementos clave. Es posible que pocos o ningún hospital pueda contar el 100% de estos elementos en el lugar donde ocurre la hemorragia obstétrica, desde el inicio de este proceso de mejora de la calidad y esto, el documento debe servir como una lista de verificación para trabajar. Los hospitales de bajos recursos deberían poder cumplir la mayoría de estas recomendaciones, pero, si no se pueden lograr algunas (p. ej. un inventario suficiente en Bancos de Sangre), se debe considerar dirigir los pacientes de mayor riesgo a otro centro hospitalario especializado. Considerando la variabilidad que tiene cada centro de atención obstétrica en términos de organización, infraestructura, recursos humanos y su competencia, no es recomendable la existencia de un protocolo nacional único, pero sí es posible que todos los hospitales aborden cada dominio y utilicen nuestros ejemplos para ayudarlos en su viaje hacia una seguridad materna mejorada. La preparación, el reconocimiento y prevención, la respuesta y la presentación de informes y sistemas de aprendizaje deberán cumplirse en cada paciente, en cada evento y en cada institución.<sup>2</sup>

**I. Preparación en cada centro**

Áreas implementadas en cada centro para prevenir retrasos y prepararse para el manejo óptimo de los casos de hemorragia obstétrica. Los retrasos en el diagnóstico o el tratamiento de la hemorragia representan la mayoría de los resultados adversos y son oportunidad de mejora significativa.

1. Carro de hemorragia con suministros, lista de cotejo y tarjetas de instrucciones para los balones intrauterinos y puntos de compresión.
2. Acceso inmediato a los medicamentos de hemorragia (kit o equivalente).
3. Equipo de respuesta: a quién llamar cuando se necesita la ayuda (Banco de Sangre, cirugía ginecológica avanzada, otros servicios de apoyo y terciarios).
4. Protocolos de transfusión masivos y de liberación de emergencia (tipo-O negativo o no cruzado).
5. Implementación y capacitación al personal sobre los protocolos, ejercicios basados en competencias, incluyendo evaluación de la capacitación

**II. Reconocimiento y prevención (en cada paciente)**

6. Evaluación del riesgo de hemorragia (prenatal, al ingreso y en otros momentos apropiados).

7. Medición de la pérdida acumulada de sangre (formal, tan cuantitativa como sea posible).
8. Manejo activo de la tercera etapa de trabajo de parto (protocolo de todo el departamento).

### III. Respuesta en cada evento de hemorragia

Incluye cinco actividades implementadas en cada centro para prevenir retrasos y prepararse para el manejo óptimo de los casos de hemorragia obstétrica.

Los retrasos en el diagnóstico o el tratamiento de la hemorragia representan la mayoría de los resultados adversos y son oportunidad de mejora significativa.

9. Plan de manejo de emergencias basado en estadios y hemorragia obstétrica con listas de control.
10. Programa de apoyo para pacientes, familia y personal en todas las hemorragias significativas.

### IV. Informes y sistemas de aprendizaje en cada Centro

11. Establecer una cultura de arropamiento para pacientes de alto riesgo y comentarios posteriores para identificar éxitos y oportunidades de mejora.
12. Revisión multidisciplinaria de hemorragias graves para temas de sistemas de gestión.
13. Monitorear los resultados y las métricas del proceso en el comité de mejoramiento de la calidad perinatal.

### Equipos de respuesta rápida

Un avance significativo es el establecimiento de equipos multidisciplinarios de respuesta rápida. En México, la Secretaría de Salud emitió el lineamiento sobre código de alerta y equipo de respuesta inmediata obstétrica (ERIO) en HO,<sup>3</sup> para su difusión e implementación con las instituciones públicas y privadas, para proporcionar atención inmediata, al acudir la embarazada o puérpera, a los Servicios de Urgencias Obstétricas en las unidades hospitalarias de segundo y tercer nivel con el objeto de calificar y categorizar la atención, así como otorgar atención médica integral por equipos multidisciplinarios de alta competitividad, en caso de presentarse alguna emergencia obstétrica, mismos que acudirán al sitio mediante el llamado de una alerta. La composición del equipo de respuesta dependerá de los recursos del establecimiento y de la gravedad y contexto clínico de cada hemorragia. Así como de las especialidades médica-quirúrgicas, enfermería y servicios de apoyo. Todos estos departamentos deben ser parte del equipo de planificación de la respuesta de hemorragia. Se incluye la comunicación entre los integrantes del equipo mediante un sistema de respuesta rápida (código mater).

### Protocolo transfusión masiva y liberación rápida de unidades

Existen diferentes definiciones para los protocolos de transfusión masiva,<sup>4</sup> que incluyen: a. Un gran volumen de productos sanguíneos trasfundidos sobre un periodo de tiempo corto en un paciente con hemorragia no controlada, b. Transfusión de  $\geq 10$  unidades de CE dentro de 24 horas, c. Transfusión de  $> 4$  unidades de CRE en una hora con anticipación de transfusión continuada de productos sanguíneos, d. Reemplazo de  $> 50\%$  del volumen sanguíneo circulante en un paciente en menos de 3 horas con productos sanguíneos. Se deben implementar protocolos de transfusión para la hemorragia obstétrica que aborden la liberación de emergencia de productos sanguíneos y la transfusión masiva. A partir de la experiencia en trauma la relación óptima de CE, plasma y plaquetas es 1:1:1, pero no hay evidencia al respecto en hemorragia obstétrica, por lo que se recomienda<sup>4</sup> tener documentado e implementado el protocolo de transfusión masiva en pacientes obstétricas, la transfusión debe estar basada en los signos vitales y condiciones de la paciente y que no se debe

esperar los resultados de laboratorio. El uso de los sistemas de rescate transoperatorio de células es controversial debido al riesgo de desarrollo de embolismo de líquido amniótico y que el sistema pueda recuperar suficiente volumen de sangre para tener un impacto clínico favorable al ser reinfundida.<sup>4</sup> Los protocolos de transfusión masiva deben incluir políticas para garantizar la disponibilidad de sangre, así como planes de acción ante situaciones de desastre que comprometan la disponibilidad, así como la orientación sobre las pruebas tempranas de coagulación y el monitoreo en serie del laboratorio y, en algunos casos, las tecnologías de punto de atención para evaluar el perfil de la coagulación materna. En los centros obstétricos hasta el 14.2% de las mujeres presentan HO, cerca del 3.4% de las mujeres reciben al menos una transfusión de CE en el postparto y el 90% de esos eventos se asocian a HO. Las variables con mayor asociación a la transfusión en la HO es la anemia antenatal (OR 6.55; IC 95%: 3.17 a 13-16), el volumen de pérdida de sangre y la etiología de la HO.<sup>5</sup> Implementación y capacitación al personal sobre los protocolos y ejercicios basados en competencias (incluyendo evaluación de la capacitación). Cada centro deberá tener un programa específico de implementación de protocolos, que incluya la capacitación y verificación de la capacitación. Es importante que se cuente con un programa basado en ejercicios o simuladores, que fomente el desarrollo de habilidades en el personal, que permitan atender la necesidad de mejorar, compartir las lecciones aprendidas y destacar los problemas de los sistemas para permitir una planificación concreta. En el reporte de los eventos de HO con volumen estimado de pérdida superior a los 2,000 mL de sangre en el protocolo de atención de un centro hospitalario inglés,<sup>6</sup> se observó un cumplimiento deficiente (< 75%) en algunas áreas clave, incluida la activación de la llamada de HO (52%), la presencia de un consultor anestésico (63%) y la administración de ácido tranexámico (46%) y el 54% fueron transfundidos de forma aguda. Las mujeres, que no recibieron transfusiones agudas parecían tener más probabilidades de necesitar una transfusión secundaria si no se hubiera activado el código de alerta de HO, 33 versus 10%. Un área clave para la mejora fue la activación de los códigos de alerta. La existencia de los protocolos de prevención, detección temprana y atención oportuna de la HO, acompañados de la adecuada planeación y rigurosa implementación, capacitación continuada y mejora.

### Bibliografía

1. Merriam AA, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, Friedman AM, Ananth CV et al. Risk for postpartum hemorrhage, transfusion, and hemorrhage-related morbidity at low, moderate, and high volume hospitals. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (8): 1025-1034.
2. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Anesth Analg.* 2015; 121 (1): 142-148.
3. Salud, S.d. Triage obstétrico, código mater y equipo de respuesta inmediata obstétrica. Lineamiento Técnico, C.N.d.E. y Género, Editor. 2016.
4. O'Brien KL, Shainker SA, Lockhart EL. Transfusion management of obstetric hemorrhage. *Transfus Med Rev.* 2018. pii: S0887-7963(18)30013-0.
5. Stephens B, Sethna F, Crispin P. Postpartum obstetric red cell transfusion practice: A retrospective study in a tertiary obstetric centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018; 58 (2): 170-177.
6. O'Sullivan J, Mansfield R, Talbot R, Cairns AE. Major obstetric haemorrhage of 2000 mL or greater: a clinical audit. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 1-8.

### Medicina transfusional en neonatología

Octavio Martínez Villegas

Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes». Ciudad de México.

### Medicina transfusional en neonatología

La transfusión de sangre y sus componentes es un recurso terapéutico valioso que puede salvar una vida o dar soporte a diversas intervenciones

médicas.<sup>1</sup> El equipo multidisciplinario del Servicio de Banco de Sangre y Medicina Transfusional (SBSMT) debe contar con la competencia técnica y clínica para proporcionar hemocomponentes de forma correcta y oportuna en condiciones óptimas en beneficio del paciente. Por tal razón, la interacción con el equipo clínico a través de la capacitación y educación continua es una función del SBSMT.<sup>1</sup> La indicación de la transfusión debe tomar en cuenta los riesgos conocidos de la transfusión y considerar el riesgo-beneficio. En este punto, el pediatra tiene un gran compromiso en la toma de decisiones, ya que la mayor parte de sus pacientes comienzan la vida; en este grupo se encuentran los neonatos prematuros y/o críticamente enfermos, en quienes la sobrevida se ha incrementado por los grandes avances en la atención médica, siendo la medicina transfusional (MT) un soporte fundamental. En pediatría, las diferencias fisiológicas marcan el abordaje transfusional, que va desde el diagnóstico clínico e inmunohematológico, las pruebas de compatibilidad o procesos específicos de los hemocomponentes como unidades de bajo volumen, leucorreducidas y/o irradiadas. Por esta razón, las indicaciones de transfusión se dividen en tres grupos etarios: etapa neonatal, lactantes menores de cuatro meses y mayores de cuatro meses.

#### Pruebas de compatibilidad en neonatología

Las pruebas pretransfusionales que se deben realizar en pacientes menores de cuatro meses de edad son:<sup>2,3</sup>

1. Tipificación de ABO y RhD;
2. Pruebas cruzadas;
3. Detección de anticuerpos antieritrocitarios maternos en sospecha de una condición aloinmune.

Los neonatos tienen un sistema inmunológico inmaduro, por lo que es rara la aloinmunización contra los antígenos de los eritrocitos (ER) y los del sistema HLA.<sup>4</sup> Una consideración importante es la determinación del grupo ABO que convencionalmente consta de una prueba directa (PD), que detecta antígenos del sistema ABO (SABO) y una prueba indirecta (PI), que detecta anticuerpos contra SABO; el neonato posee antígenos con expresión más débil que el adulto y carece de los anticuerpos naturales regulares, por lo que los anticuerpos que pudieran estar presentes son de origen materno; de ahí que la PI carezca de relevancia.<sup>5-7</sup> Dos son las situaciones inmunohematológicas en los ER del neonato que hay que contemplar: 1) ER sensibilizados con anticuerpos maternos por incompatibilidad a SABO, RhD y otros antígenos eritrocitarios que pueden condicionar enfermedad hemolítica perinatal (EHP); 2) neonatos con transfusión intrauterina y/o extrauterina previa; en este caso, el grupo SABO y RhD corresponderá a los ER transfundidos. En la urgencia médica extrema, se transfunden de primera instancia concentrados eritrocitarios (CER) del grupo O y condición RhD negativo, práctica que se realiza de forma sistemática en SBSMT con adecuada gestión del proceso transfusional. Para otros escenarios, esta práctica no es adecuada y debe sujetarse a la condición ABO y RhD del paciente. Como ejemplo, el caso de un neonato producto de la tercera gestación, hijo de madre aloinmunizada con más de un anticuerpo, con enfermedad hemolítica del recién nacido y síndrome anémico; en este caso, no se puede asumir que el concentrado de ER del grupo O RhD negativo que se transfundirá como indicación urgente sea compatible, debido a que la madre tiene más de un anticuerpo y se debe buscar intencionadamente la especificidad de los anticuerpos y transfundir concentrados de ER compatibles, tomando en cuenta el grupo sanguíneo ABO del binomio. Se recomienda que, posterior a la realización de pruebas pretransfusionales y tomando en cuenta la necesidad de extracciones reiteradas para repetir estas pruebas, se omitan siempre y cuando la detección de anticuerpos maternos contra los ER resulte negativa y los ER transfundidos sean del mismo grupo ABO y RhD previamente transfundidos.<sup>8</sup>

#### Concentrado eritrocitario

A pesar de los beneficios que tiene la terapia transfusional en los neonatos, existen muchos riesgos asociados con esta intervención como sobre-

carga de hierro, hipercalemia, hipocalcemia, coagulopatía dilucional, reacciones transfusionales. Se han descrito, además, algunos efectos adversos asociados especialmente con la transfusión de CE: enfermedad, pulmonar crónica, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y deterioro en el desarrollo mental. Además, la condición del CE respecto al tiempo de almacenamiento desde su obtención se ha relacionado sobre el incremento en la morbilidad y mortalidad en el neonato; esto es debido a que las soluciones de preservación y técnicas de almacenamiento que permiten el almacenamiento por tiempos prolongados son distintas a las que se almacenan por períodos cortos de tiempo, pudiendo ocasionar alteraciones metabólicas en el neonato por el tipo de solución preservadora empleada y, por otro lado, los eritrocitos almacenados por tiempo prolongado favorecen que éstos acumulen lesiones intracelulares, provocando la liberación de potasio intracelular, disminución de 2,3-difosfoglicerato, cambios en la forma y variaciones en la estructura de la membrana celular; estas alteraciones provocan la disminución en la capacidad del eritrocito para transportar oxígeno, además son capaces de provocar una respuesta inflamatoria en el receptor.<sup>9</sup> Se consideran CE frescos aquéllos que son transfundidos dentro de los primeros siete días posterior a la donación y no frescos son aquéllos que son almacenados hasta por 42 días posterior a la donación.<sup>10</sup> Debido a todas las alteraciones que sufren los eritrocitos, se ha propuesto que pudiesen tener cierto impacto clínico en el receptor al ser transfundido con CE no frescos, incrementando así la morbilidad y/o mortalidad. Una vez expuesto lo anterior, se recomienda la transfusión de CE frescos en pacientes críticamente enfermos; sin embargo, no hay evidencia sólida que sustente el incremento en la mortalidad al transfundir CE no fresco;<sup>11</sup> en los neonatos pretérmino tampoco existe evidencia sólida respecto al incremento en la morbilidad y/o mortalidad al transfundir CE no frescos,<sup>12-15</sup> no obstante, la evidencia es escasa y carece de solidez, impidiendo establecer conclusiones firmes.

#### Leucorreducción

La presencia de los leucocitos en los hemocomponentes no ofrecen ningún beneficio y es responsable de algunas complicaciones asociadas con la transfusión, por lo que es necesaria su eliminación para evitar dichas complicaciones, principalmente: aloinmunización contra los antígenos del sistema HLA y leucocitarios, transmisión de infecciones y reacción febril no hemolítica. Las estrategias para leucorreducir en los hemocomponentes han sido múltiples a lo largo del tiempo: lavado con suero salino, doble centrifugación, remoción de capa leucoplquetaria o *buffy-coat*, centrifugación asociada a filtro de microagregados.<sup>16</sup> La evolución de la tecnología ha permitido mejorar la forma de eliminar los leucocitos hasta en un 99.99%, cifra lograda con filtros de cuarta generación. La filtración puede realizarse en dos momentos: al pie de cama del paciente y en el laboratorio, este último puede ser prealmacenamiento o postalmacenamiento. La filtración prealmacenamiento realizada 24 horas antes de la recolección se ha convertido en el estándar internacional.<sup>17</sup> En neonatología, la prevención de infecciones transmitidas por transfusión es especialmente importante, ya que resulta en un mayor periodo libre de enfermedad, comparado con los adultos. Ciertas infecciones son más preocupantes en pacientes con deficiencias inmunológicas como los neonatos pretérmino; el citomegalovirus (CMV) es uno de los virus que se asocian con la transfusión y puede incrementar la morbilidad en los neonatos, especialmente los prematuros hijos de madre CMV-seronegativos.<sup>18,19</sup> Las estrategias para prevenir la transmisión de CMV por transfusión es el uso de hemocomponentes CMV-seronegativo<sup>20</sup> y leucorreducción;<sup>21</sup> si se utilizan ambos, el riesgo de transmisión es muy bajo.<sup>22</sup> En algunos países como el nuestro, la seroprevalencia para CMV es muy alta, por lo que se recomienda transfundir hemocomponentes leucorreducidos ( $< 1 \times 10^6$  leucocitos / unidad), siendo tan seguros como los CMV-seronegativos.<sup>8,23</sup> La transfusión de CE o plaquetas leucorreducidos se recomienda en recién nacido con peso  $\leq 1,500$  g al nacimiento y/o edad gestacional  $\leq 30$  semanas, así como en neonatos con inmunodeficiencia congénita o adquirida.<sup>8</sup>

## Hemocomponentes irradiados

La irradiación es el único método seguro para prevenir la enfermedad de injerto contra hospedero asociada con transfusión (EICH-AT). En los neonatos la EICH-AT se presenta en promedio 28 días posterior a la transfusión, manifestándose con fiebre, salpullido eritematoso y leucopenia; no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad y tiene un curso fatal en casi todos los casos.<sup>24</sup> Las unidades de CE y plaquetas a transfundir deben ser irradiados con 25 a 50 Gray (2,500-5,000 Rad). Los CE que serán irradiados deben haber sido colectados dentro de los primeros cinco días. Una vez irradiados, los CE deben ser transfundidos dentro de las primeras 24 horas. Es una práctica no sustentada en estudios clínicos el lavado del CE para remover el exceso de potasio, de preferencia en un circuito cerrado.<sup>7</sup> En el caso de transfusión de volúmenes pequeños que se emplean en neonatología, se recomienda sólo irradiar la fracción que será transfundida, las unidades restantes deberán ser irradiadas dentro de los 14 días posterior. En el caso de neonatos que serán transfundidos, se recomienda fraccionar el CE y, en el caso de concentrado plaquetario (CP), este procedimiento no modifica el tiempo de caducidad.<sup>7</sup> Las recomendaciones en neonatos para transfundir CE y CP irradiados son cuando el neonato deba o haya recibido transfusión intrauterina, en nacidos con peso ≤ 1,500 g al nacimiento y/o edad gestacional ≤ 30 semanas, cuando los hemocomponentes que serán transfundidos provienen de una donación de familiar en primer o segundo grado y en neonatos con inmunodeficiencia congénita o adquirida (Gabriella Girelli, 2015).

## Nuevos temas, viejos problemas

### a. Medidas para prevenir la anemia

En el resumen de la evidencia, hay intervenciones que no han demostrado su claro beneficio, pero que constituyen por el momento la buena práctica para prevenir la anemia y la transfusión en el recién nacido, donde se incluye el retraso en el pinzado del cordón umbilical, restringir la toma frecuente de muestras de sangre, estimular eritropoyesis con eritropoyetina, suplementación con hierro oral en neonatos de riesgo, usar sistemas de bolsas múltiples para colección y almacenamiento de CE, usar CE de donantes de repetición o donantes designados y, en casos específicos, colectar y transfundir sangre placentaria autóloga.<sup>25</sup>

### b. Efecto del tiempo de pinzado del cordón umbilical

Un tema recurrente es la práctica llevada a cabo al nacimiento, consistente en retardar el pinzado del cordón umbilical (CU) o, más aún, efectuar la maniobra de ordeñamiento del cordón umbilical para aumentar el volumen sanguíneo del recién nacido para reducir los resultados neonatales adversos, incluida la muerte. El retrasar el pinzamiento del CU puede mejorar los resultados en los recién nacidos prematuros, aumentando el volumen de sangre transferido de la placenta al bebé y dando tiempo para transición fisiológica. Desde hace años, muchos obstetras tienen la práctica del pinzamiento precoz como una práctica normal en los recién nacidos prematuros, lo que refleja las preocupaciones sobre el daño causado por la reanimación retrasada, la hipotermia, la ictericia y la policitemia. En nacidos a término no complicado, el retraso en el pinzado del CU no parece tener eventos adversos relacionados.<sup>26</sup> En una revisión sistemática reciente de estudios clínicos controlados,<sup>27</sup> comparando el pinzamiento retrasado ( $\geq 30$  seg) versus pinzado temprano ( $< 30$  seg) en recién nacidos  $< 37$  semanas, reduce la estancia hospitalaria y la necesidad de transfusión del 13 al 6% de los casos.

### c. Enterocolitis necrosante

En los últimos años, se han reportado casos de recién nacidos prematuros que desarrollaron enterocolitis necrosante, que es una muy grave com-

plicación intestinal, posterior a un evento transfusional. La enterocolitis asociada a transfusión es motivo de debate debido a que los reportes se basan en estudios observacionales en neonatos gravemente enfermos.<sup>28</sup> Sin embargo, se recomienda como una buena práctica suspender la alimentación mientras el recién nacido es transfundido, no habiendo ninguna otra intervención en el hemocomponente que pudiera realizarse para prevenir tal situación.

## Bibliografía

- Del Pozo A. Transfusión en neonatología. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2009; 28 (2): 86-96.
- SSA. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Distrito Federal, México: Secretaría de Salud; 2012.
- Remesar M, Oknaian S. Manual Técnico de la AABB. 17a edición. Argentina: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología; 2012.
- Bennardello F, Curciarello G. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. *Blood Transfus*. 2013; 11 (4): 518-527.
- Birchenall KA, Illanes SE, Lopez F, Overton T, Liebling R, Soothill PW et al. Neonatal outcomes of pregnancies affected by haemolytic disease of the foetus and newborn and managed with intrauterine transfusion: a service evaluation. *Blood Transfus*. 2013; 11 (4): 548-552.
- Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D et al. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther*. 2013; 34 (2): 121-126.
- Johnson ST, Pugh TM. Pretransfusion compatibility testing. [aut. libro] Strauss RG, Luban NL, Hillyer CD. *Handbook of pediatric transfusion medicine*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004, pp. 63-71.
- Girelli G, Antoncecchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus*. 2015; 13 (3): 484-497.
- Abdelghaffar S, Mansi Y, Ibrahim R, Mohamed D. Red blood transfusion in preterm infants: changes in glucose, electrolytes and acid base balance. *Asian J Transfus Sci*. 2012; 6 (1): 36-41.
- D'Alessandro A, Liumbruno G, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell storage: the story so far. *Blood Transfus*. 2010; 8 (2): 82-88.
- Brunskill SJ, Wilkinson KL, Doree C, Trivella M, Stanworth S. Transfusion of fresher versus older red blood cells for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (5): CD010801.
- Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (14): 1443-1451.
- Fergusson D, Tinmouth A. Storage age of red blood cells for transfusion of premature infants--reply. *JAMA*. 2013; 309 (6): 545.
- Singh R, Visintainer PF, Frantz ID 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol*. 2011; 31 (3): 176-182.
- Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (14): 1443-1451.
- Aguado-Romero MJ. Leucorreducción universal de productos sanguíneos. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Karger R, Kretschmer V. Inline-filtration. *Transfus Apher Sci*. 2002; 27 (2): 137-152.
- Adler SP, Chandrika T, Lawrence L, Baggett J. Cytomegalovirus infections in neonates acquired by blood transfusions. *Pediatr Infect Dis*. 1983; 2 (2): 114-118.

19. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr.* 1981; 98 (2): 281-287.
20. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis.* 1999; 180 (3): 702-707.
21. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion.* 1992; 32 (3): 205-209.
22. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (11): 1054-1062.
23. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, Ittermann T, Wessel A, Steinmetz I et al. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion.* 2011; 51 (12): 2620-2626.
24. Ohto H, Anderson KC. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. *Transfusion.* 1996; 36 (2): 117-123.
25. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health.* 2002; 7 (8): 553-566.
26. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Collins J, Barcelos MO, Parker AB, Padbury JF. Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37 (3): 260-264.
27. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218 (1): 1-18.
28. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27 (1): 47-51.

## SIMPOSIO 2. TECNOLOGÍAS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

### Nueva App para hemovigilancia

Dra. Leila Vera Ramírez

Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

La transfusión de sangre es una parte esencial de la asistencia médica y cuando es utilizada apropiadamente puede salvar vidas. En todo el mundo los servicios de banco de sangre se esfuerzan por ofrecer productos sanguíneos seguros y la disponibilidad para los pacientes. El proceso de transfusión sanguínea no está exento de riesgos, por lo que es imprescindible el uso racional y científico de la terapia transfusional. Se deben equilibrar los beneficios y riesgos potenciales de las transfusiones, entre los que se encuentran las reacciones alérgicas, hemolíticas, daño pulmonar agudo, alteraciones metabólicas o en la inmunomodulación. En respuesta a esta problemática surge en los países europeos la hemovigilancia. Extendiéndose poco a poco a algunos países latinoamericanos. La hemovigilancia es el conjunto de procedimientos de vigilancia de toda la cadena transfusional para tener la información sobre efectos imprevistos o indeseables. Cuando se identifican riesgos y problemas, el sistema de hemovigilancia produce recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente. Objetivos de hemovigilancia: 1. Conocer efectos adversos. 2. Asegurar la trazabilidad. 3. Adaptar medidas correctivas. 4. Disponer de sistema de alerta rápida. 5. Incrementar la seguridad transfusional. Una reacción adversa grave es una respuesta nociva e inesperada en el paciente que recibe una transfusión, y que resulta mortal o produce incapacidad que prolonga la estancia hospitalaria. En el Plan Regional 2014-2019 dictado por la OPS (Organización Panamericana de la Salud),

en uno de los objetivos pide: «el fortalecimiento del sistema nacional de sangre con implementación de la hemovigilancia en los servicios de sangre». Nuestro país aún no tiene un sistema de hemovigilancia maduro y eficaz, aunque la NOM-253-SSA1-2012, establece que cada unidad hospitalaria debe contar con uno. Por ello, no existen datos estadísticos que nos orienten hacia la incidencia, prevalencia nacional y tipos de reacciones más frecuentes. De acuerdo al reporte internacional SHOT (Serious Hazard of Transfusion, por sus siglas en inglés), el riesgo de muerte por transfusión se estima en 1 en 322,580 (8%) componentes transfundidos. Mientras que el riesgo de morbilidad es de 1 en 21,413 (51.8%) hemocomponentes administrados. Se han identificado los errores más frecuentes en la administración de hemocomponentes, éstos son: 1. Errores en la prescripción. 2. En la conservación. 3. En la administración. 4. En la identificación y tratamiento de reacciones adversas. Lo anterior se traduce en: 1. Transfusiones erróneas. 2. Transfusiones innecesarias. 3. Transfusiones inapropiadas. 4. Transfusiones inseguras. Un aspecto importante para un sistema de hemovigilancia efectivo es la utilización de un modelo no punitivo y confidencial. Es importante que todos los profesionales de salud que participan en la cadena transfusional comprendan que el objetivo del sistema es mejorar la seguridad de los pacientes y perfeccionar las prácticas existentes. Los profesionales de salud se deben sentir en confianza, estar familiarizados y no tener miedo de notificar los eventos adversos por temor a verse inculpados. Las nuevas tecnologías, relacionadas con nuestro entorno, están agilizando, optimizando y perfeccionando algunas actividades que realizamos en nuestro día a día. Este grupo de trabajo propone el desarrollo e implementación de una aplicación para teléfono móvil inteligente que le permita al personal responsable del acto transfusional: 1. Tener una herramienta de consulta que le permita de manera ágil y práctica consultar indicaciones para transfusión de hemocomponentes, aspectos para su administración y posibles reacciones adversas y su manejo. 2. Registrar en línea la posible reacción adversa a la transfusión que el paciente presente. Esto ayudará a tener una estadística real sobre eventos adversos, hacer una investigación al respecto y proponer mejoras. 3. Tener evidencia científica actual que refuerce los conocimientos y prácticas recomendadas respecto a la medicina transfusional. Para implementar un sistema eficiente de hemovigilancia, de acuerdo con la OMS, se necesita una legislación precisa, personajes líderes que dicten las directrices, sistemas de calidad que monitorean acciones, organización y coordinación entre las diferentes instituciones, capacitación continua para el personal de la salud, recurso económico que permita implementar una red eficiente de reporte e implementación de tecnologías que puedan disminuir errores en la administración. Sabemos que esta propuesta no abarcará todos los aspectos mencionados, pero pretende que el instituto de mayor tradición en el país tenga una herramienta única hasta ahora, para continuar con la labor ardua de la hemovigilancia.

### Nuevas Tecnologías en Inmunohematología

Carolina Bonet Bub

Hospital Israelita Albert Einstein.

Desde la publicación de la técnica de antígeno humana, la inmunohematología viene presentando muchas innovaciones tecnológicas. En función de las limitaciones de la técnica de hemaglutinación, actualmente las técnicas de biología molecular se aplican en las estrategias transfusionales para la evaluación de donantes, pacientes y también en la asistencia prenatal. Las bases moleculares de la mayoría de los antígenos del grupo sanguíneo y de muchos fenotipos se determinaron. Así, los ensayos de DNA pueden ser usados en el laboratorio para superar las limitaciones de la hemaglutinación. Las técnicas utilizadas son PCR convencional en gel, multiplex por Microarray, por Luminex y hasta secuenciación de nueva generación. El genotipaje de grupos sanguíneos es un recurso auxiliar en la resolución de casos complejos o transfusiones recientes, en los que hay presencia de múltiples anticuerpos. La técnica también es útil para la búsqueda de donantes raros para los cuales los insumos son caros y escasos. En la asistencia prenatal el genotipaje de

grupos sanguíneos se aplica para el uso racional de la profilaxis RhD. En la técnica de biología molecular es posible predecir la tipificación RhD del feto a través del plasma materno y evitar la aplicación innecesaria de profilaxis RhD. A pesar de que el genotipado complementa las pruebas de hemaglutinación, el genotipo de una persona puede no correlacionarse con el fenotipo. Por lo tanto, los resultados deben ser cuidadosamente interpretados, principalmente en la aplicación clínica.

### New technologies in infectious disease markers

Susan L Stramer

Vice President, Scientific Affairs. American Red Cross.

Testing donated blood for infectious disease markers plays an essential role in establishing and maintaining blood safety. The standard for infectious disease screening has been serology, now available on fully automated platforms, but increasingly nucleic acid testing (NAT) is used where resources allow, including testing for emerging infectious disease (EID) agents including many arthropod-borne agents (e.g., West Nile, dengue, chikungunya and zika viruses along with the agents of Chagas disease and babesiosis). The appropriate mix of infectious disease tests and associated algorithms depends on local epidemiology, infrastructure and economic considerations. Although NAT will detect acute infections, it is possible that not all pathogens will have an adequate concentration of detectable nucleic acid for detection in the early or later stages of infection. Thus, both NAT and serology have been used to ensure detection during recent, current or past infection. The advent of new technologies to augment or potentially replace current NAT and/or serologic testing has spurred debate as to their optimal future role in blood-borne pathogen screening. This includes both testing advances offering improved detection and automation capabilities, but also includes the implementation of pathogen inactivation that may render some tests/test markers obsolete. Improvements in testing have gone from manual to fully automated and highly multiplexed automated assays including microarrays and next-generation sequencing. Today's testing platforms coupled with laboratory management systems, enable complete sample tube and results management. Emerging technologies may allow the simultaneous detection of many pathogens and will likely play an important role in future testing, but there are many hurdles to overcome prior to routine adoption. Thus, blood systems worldwide must be ready to adapt to EID agents, availability of new diagnostic technologies, pathogen inactivation, and shifts in economic conditions and public expectations to accommodate the changing landscape of infectious disease blood donor testing.

### SIMPOSIO 3. AFÉRESIS

#### How to avoid reactions in therapeutic apheresis

Marisa B Marques

Professor, Department of Pathology. The University of Alabama at Birmingham (UAB).

Therapeutic apheresis (TA) refers to bedside procedures in which blood is collected from a patient and passed through a specialized device to be centrifuged with the intent of separating a particular component such as red cells, plasma, white cells or platelets, while returning the rest to the patient in a closed looped circuit. Multiple TA modalities are available: therapeutic plasma exchange, red blood cell exchange, cellular depletions (leukocytapheresis, erythrocytapheresis), and extracorporeal photopheresis (ECP). In the first two, plasma or red cells from the patient are discarded and replaced with 5% albumin or plasma, or donor red cells, respectively. In the cellular depletions, only a small volume is discarded and no replacement fluid is needed. In ECP, a suspension of the patient's leukocytes is modified ex-vivo and returned at the end of the procedure. One way to avoid reactions during TA is to be familiar with the specifics of each procedure, especially how to evaluate patients for appropriateness of TA. For this purpose, evidence-based guidelines are

published every three years by the American Society for Apheresis (ASFA), which include clinical and technical considerations for each disease entity being treated. When the patient undergoing TA is under the care of an apheresis-trained physician, TA procedures can be life-saving and without adverse events. Thus, complications of TA are rare. Among the reported series, a rate of 5-12% is often quoted. Perhaps a commonly forgotten risk is that associated with the insertion of large-bore catheters for adequate vascular access with occur prior to beginning but also during the series of treatments. For this reason, the decision to pursue a TA treatment must justify the risk of placing large-bore central catheters, such as pneumothorax, hemothorax, infection, etc. The most common reaction experienced by patients receiving TA include hypocalcemia due to infuse sodium citrate to avoid clotting in the machine circuit. Hypotension may also be due to citrate toxicity, but can be avoided by providing calcium supplementation and decreasing the amount of citrate infused. On the other hand, hypotension is common if hypoosmotic solutions are used as replacement fluid, such as normal saline. Thus, this reaction can be avoided by using 5% albumin or donor plasma instead. Allergic reactions when using donor plasma as replacement fluid are also not rare and may be avoided by pre-medication with an anti-histaminic with or without corticosteroids and an H2-blocker. An unusual but potentially severe reaction characterized by sudden hypotension and bradycardia may occur in patients taking an ACE inhibitor and receiving TPE with 5% albumin. It is hypothesized that the reaction results from activation of the kinin system, either due to the apheresis procedure or excess prekallikrein activator in the albumin product, which accumulates in the plasma because of the drug inhibition of ACE. For this reason, ACE inhibitors should be held for at least 24 hours prior to a TA procedure, unless the TA is emergently needed. If a reaction occurs, the procedure should be stopped immediately and appropriate supportive measures should be instituted. For all TA procedures, physicians and apheresis nurses must know the patient's blood volume in order to ensure that no more than 15% is extracorporeally at any given time. This measure avoids hemodynamic compromise, which should be a preventable reaction during TA.

#### Actualidades en los accesos vasculares en aféresis

Lucía Zamudio Godínez

Banco Central de Sangre CMN SXXI.

El acceso vascular es el sitio anatómico de entrada al torrente sanguíneo para mantener una comunicación directa a la circulación, a través de un dispositivo instalado en una vena. La selección de un acceso vascular adecuado es básico para el éxito de un procedimiento de aféresis. Es fundamental tener las siguientes consideraciones:

- Tipo de procedimiento a realizar.
- Tipo de máquina, velocidades de flujo.
- Tiempo del procedimiento.

#### Selección del acceso vascular en donadores

En los procedimientos de recolección, el acceso vascular debe ser considerado a través de venas periféricas, seleccionando una vena de la fosa antecubital, que permita la inserción de una aguja calibre 16 G; en la actualidad, las máquinas utilizadas para recolección de plaquetas, eritrocitos y plasma son de un solo acceso venoso, por lo que la identificación de la vena debe realizarse por visión y palpación, determinando:

- Trayecto.
- Diámetro.
- No fragilidad.
- Resistencia a la punción.
- Recta y elástica.
- Piel intacta, sin lesiones o cicatrices.
- Visible y/o fácil de palpar.

La selección de una vena que no cumpla con estas condiciones puede favorecer el riesgo de complicaciones como: infiltración, hematoma, fracaso en el procedimiento y falla en la devolución sanguínea del donante. El lavado de manos, el uso de las medidas de barrera máxima (gorro, cubrebocas y guantes) y la aplicación adecuada de antisépticos previo a la venopunción son acciones de buenas prácticas para disminuir el riesgo de contaminación bacteriana de los hemocomponentes recolectados.

#### Acceso vascular en aféresis terapéutica

Los pacientes que son sometidos a procedimientos de aféresis terapéutica (AT) pueden presentar diferentes condiciones, que determinan la elección del acceso vascular:

- Diagnóstico primario y comorbilidades.
- Edad, peso y estatura.
- Condiciones clínicas.
- Procedimiento a realizar.
- Velocidad de flujo esperado.
- ¿Va a requerir más procedimientos?
- ¿Cada cuándo se va a realizar el procedimiento?

Las venas periféricas de la fosa antecubital son los accesos de primera elección para pacientes estables que requieren procedimientos no tan frecuentes (mínimo una vez por semana), por ejemplo, algunos casos de reducción o recambio de eritrocitos, fotoférésis, recolección de células progenitoras hematopoyéticas de donadores alogénicos y algunos casos de recambio plasmático. El riesgo de complicaciones del uso de venas periféricas es menor que las que pueden presentarse con los catéteres venosos centrales, fistula arteriovenosa o catéteres implantados. Las ventajas del uso de accesos periféricos son principalmente el bajo riesgo de infección, uso inmediato, no requiere control radiológico, fácil instalación, aunque las desventajas son el riesgo de infiltración, no poder mantener un flujo sanguíneo alto y la incomodidad del paciente, que tiene que ser puncionado en ambos brazos para un procedimiento terapéutico en la mayoría de los separadores celulares. El paciente multipuncionado o con pobre red venosa es candidato a la implantación de un catéter central temporal o de larga estancia como acceso vascular. Los pacientes que requieren procedimientos de AT frecuentes, pacientes en fase aguda, pacientes que requieren tratamientos adicionales de quimioterapia, nutrición parenteral, monitoreo, hidratación o algunas otras terapias intensivas son candidatos a la inserción de un catéter venoso central de corta estancia de doble lumen, rígido, que permita el manejo de flujos altos de extracción y retorno. Los sitios anatómicos funcionales para pacientes adultos son la vena subclavia y yugular interna, de preferencia del lado derecho; en el paciente pediátrico, adicionalmente, la vena femoral es otro sitio de elección para la inserción del catéter, que debe ser instalado por un médico con experiencia. Es importante realizar control radiológico de tórax posterior a la inserción o el uso de ultrasonido para la instalación dirigida del catéter. Las ventajas del uso de CVC son: flujo sanguíneo alto, el paciente puede estar más confortable, el procedimiento puede realizarse con frecuencia, manteniendo un manejo adecuado del catéter. Las complicaciones pueden ser infección, sangrado, trombosis, neumotórax y arritmia. El catéter central debe ser manejado adecuadamente por personal capacitado, que utilice técnicas asépticas para disminuir el riesgo de complicaciones del paciente.

#### Lecturas recomendadas

1. NORMA Oficial Mexicana NOM-022-SSA3-2012, Que instituye las condiciones para la administración de la terapia de infusión.
2. Secretaría de Salud. Protocolo para el manejo estandarizado del paciente con catéter periférico, central y permanente. México: Marzo de 2012.
3. Golestaneh L, Mokrzycki MH. Vascular access in therapeutic apheresis: update 2013. *J Clin Apher.* 2013; 28 (1): 64-72.
4. Putensen D, Leverett D, Patel B, Rivera J. Is peripheral access for apheresis procedures underutilized in clinical practice?-A single centre experience. *J Clin Apher.* 2017; 32 (6): 553-559.
5. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion.* 2018; 58 Suppl 1: 580-589.
6. Otrack ZK, Thibodeaux SR, Jackups R Jr. Vascular access for red blood cell exchange. *Transfusion.* 2018; 58 Suppl 1: 569-579.

#### SIMPOSIO 4. INGENIERÍA DE TEJIDOS Y MEDICINA REGENERATIVA

##### Desarrollo de «equivalentes tisulares óseos» generados mediante ingeniería de tejidos para su aplicación en medicina regenerativa

Miguel A Herrera Enríquez

Laboratorio de Inmunoterapia Experimental e Ingeniería de Tejidos. Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. Novograft Laboratories, S.A. de C.V.

Existen numerosas situaciones clínicas en las que se originan defectos óseos como las enfermedades congénitas, traumas, infecciones, tumores, etc. Se reportan anualmente a nivel mundial, alrededor de dos millones de procedimientos quirúrgicos de injerto óseo, siendo el autoinjerto el procedimiento más utilizado y aún considerado como el estándar de oro. Sin embargo, el empleo de la técnica de autoinjerto involucra dos actos quirúrgicos independientes, lo que implica los riesgos propios del procedimiento y sus secuelas; por otra parte, en un importante número de casos no es posible realizar un autoinjerto, por lo que se debe utilizar otro material como relleno óseo. Por otra parte, los aloinjertos se consideran como la primer alternativa y, aunque en términos generales es un procedimiento altamente seguro, siempre existe un riesgo de transmisión de enfermedades virales como VIH, VHB, VHC u otras, y se estima una probabilidad de contagio de 1 en 1.6 millones. Otra alternativa es el uso de xenoinjertos, la cual ofrece la misma factibilidad que los aloinjertos, con la salvedad de que puede disponer de mayor cantidad de tejido; sin embargo, es necesario utilizar materia prima proveniente de animales certificados y rastreados, donde cada pieza de sustituto óseo pueda ser seguido desde el nacimiento del donador hasta la aplicación del injerto y que se pueda garantizar la bioseguridad del injerto. Dentro de los sustitutos utilizados encontramos a los aloinjertos, xenoinjertos y otros sustitutos óseos, ya sea de origen natural o sintéticos. En principio, todos los sustitutos óseos idealmente deberían ofrecer distintas propiedades como la biocompatibilidad, resorabilidad, actividad osteoconductiva y osteoinductiva, así como estructura y propiedades mecánicas similares a las del tejido óseo, además de ser inocuos en términos de inmunidad, inflamación y transmisión de agentes infecciosos. Los sustitutos óseos se pueden clasificar de manera general en: sintéticos y derivados de productos biológicos. Los sustitutos sintéticos incluyen: cristales de sulfato de calcio, cementos de fosfato de calcio, cerámicas de β-fosfato tricálcico, biovidrios de silicato, etc., los cuales, dependiendo de la concentración de sus componentes así como el uso combinado de distintos sustitutos, ofrecen características como maleabilidad y moldeabilidad para ocupar espacios irregulares, que tiene una buena actividad de osteoconducción, porosidad y estructura tridimensional adecuada para la migración de células óseas; de igual manera, su combinación permite modificar la tasa de degradación y resorabilidad, lo que los ha hecho ser un material altamente utilizado. Por otra parte, los sustitutos de origen polimérico como los metacrilatos, el ácido poliláctico, la policaprolactona, entre otros, ofrecen una amplia variabilidad en términos de dureza, degradación y organización, lo que permite ajustar las propiedades mecánicas y biológicas del material. En la actualidad, existen diversas técnicas de polimerización y construcción de andamios tridimensionales usando mezclas de estos materiales, ya sea solos o en presencia de factores bioactivos como las proteínas morfogenéticas (BMP), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF), permitiendo no sólo la osteoconducción sino también la osteoinducción. Los sustitutos

óseos de origen biológico incluyen la hidroxiapatita ya sea ósea o de coral, ambos tipos de material cuentan con una estructura tridimensional porosa adecuada para la osteoconducción, osteoinducción, resorción y osteogénesis. En esta clasificación también se incluyen los andamios de plasma sanguíneo, láminas de colágena y matriz ósea desmineralizada, los cuales, además de sus propiedades mecánicas, cuentan con una alta capacidad de integración al tejido óseo, adhesión y activación celular, así como liberación de factores de crecimiento. Sin embargo, se ha observado que el éxito de la implantación y consolidación ósea con cualquiera de los sustitutos óseos está limitado no sólo al tamaño del espécimen injertado, sino principalmente a la vascularización, ya que de no estar vascularizados los injertos terminarán necrosados, por lo que las distintas estrategias de medicina regenerativa deben plantear un proceso inicial de angiogénesis escalonado con la osteogénesis, seguido de una remodelación. Con base en lo mencionado anteriormente, hemos desarrollado una estrategia terapéutica de medicina regenerativa para defectos óseos en donde se utiliza un andamio de matriz ósea desmineralizada de hueso trabecular de origen bovino, la cual ha sido sometida a distintos procesos químicos para remover los elementos celulares, lipídicos y minerales, preservando la estructura tridimensional, composición orgánica, presencia de factores de crecimiento y de motivos de adhesión celular en la matriz ósea. Este equivalente tisular óseo es administrado en forma de bloque cúbicos de distinto tamaño (arista 0.2, 0.5 y 1 cm), dependiendo de los requerimientos del defecto óseo y procedimiento quirúrgico, para llenar y ocupar el espacio del defecto óseo, previo legrado de los bordes necrosados de la lesión ósea, funcionando como un relleno óseo en lesiones de pequeño tamaño. Con la finalidad de acelerar el proceso de integración del injerto y consolidación de defectos óseos de gran tamaño o falla en la consolidación como es el caso de seudoartrosis, el sustituto óseo antes de ser implantado se siembra con una población de osteoblastos autólogos previamente diferenciados a partir de células troncales mesenquimales de médula ósea ( $MSC_{bm}$ ) del propio paciente y posteriormente los bloques del equivalente tisular son mantenidos en cultivo celular permitiendo que se lleve a cabo la adhesión y proliferación de los osteoblastos, finalmente los bloques de matriz ósea sembrados con osteoblastos son embebidos en un hidrogel óseo con base de fibrina, el cual está construido con fibrina plasmática y osteoblastos autólogos sembrados en su interior; de esta manera se genera un equivalente tisular bifásico, lo que permite establecer una fase continua y fluida entre el equivalente y los bordes sangrantes de la lesión, y una fase sólida con propiedades mecánicas óseas. Por lo que en la fase sólida del equivalente tisular se incrementa no sólo la síntesis de nueva matriz ósea orgánica (colágena y sialoproteínas óseas) sino también el depósito de matriz inorgánica, mientras que la fase hidrogel del equivalente además del desarrollo óseo de novo, preserva la comunicación con el tejido del hospedero y la actividad adhesiva acelerando el proceso de integración y consolidación del defecto óseo. Agradecimientos: Este desarrollo fue conducido bajo el apoyo de financiamiento y suministro de material por parte de los proyectos: UNAM-DGAPA-PAPIIT-IA207917, UNAM-DGAPA-PAPIIT-IN218315, Pfizer-Ciencia Básica 2016 y Novograft Laboratories, S.A. de C.V.

#### Células T CAR

Dr. Roberto Dircio Maldonado

Laboratorio de Células Troncales y Progenitoras Hematopoyéticas, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Durante muchos años, diversas estrategias han sido utilizadas en la lucha contra el cáncer. La base de los tratamientos convencionales fueron la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. En las últimas dos décadas, se han establecido como tratamientos de rutina estrategias como el uso de fármacos dirigidos contra cambios moleculares específicos presentes en las células cancerosas, por ejemplo, imatinib. Sin embargo, recientemente, terapias biológicas basadas en las habilidades del sistema inmune para detectar y destruir a las células cancerosas –inmunoterapia–

han emergido. Basado en resultados eficientes de los tratamientos con la trasfusión de células T –terapia celular adoptiva (ACT, en inglés)– para combatir procesos virales, investigadores trasladaron esta estrategia hacia el cáncer desde los años 80, resultando en la recolección y uso de las células inmunes del propio paciente para tratar su cáncer. El uso de linfocitos infiltrantes de tumor o de linfocitos T genéticamente modificados han sido las estrategias empleadas con este fin. En este último caso, las células T obtenidas son procesadas *in vitro* mediante la generación de receptores de antígenos químéricos (CAR, en inglés), para estimularlas a reconocer moléculas presentes en las células cancerosas, generando a las células T CAR. Hasta ahora, esta terapia ha sido principalmente estudiada en neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA). Cerca de tres de cada cuatro niños con LLA entran en estado de remisión con la terapia convencional; sin embargo, cerca de 600 pacientes pediátricos con LLA en Estados Unidos, sufren recaídas asociadas a falla del tratamiento. En estos pacientes, en un ensayo clínico utilizando la terapia con células T CAR, tisagenlecleucel (Kymriah), se logró la remisión de 52 de 63 pacientes, tres de cada cuatro permanecieron libres de la enfermedad por al menos seis meses. Esto llevó a que en agosto del 2017, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de la terapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Actualmente la aplicación de las células T CAR se ha abierto a otros tipos de neoplasias hematológicas, como linfomas no-Hodgkin (linfoma difuso de células B, principalmente) y mieloma múltiple, obteniendo resultados exitosos. La dirección actual del uso de las T CAR está enfocada en ampliar las enfermedades hematológicas en las que se pueda hacer uso de las células T CAR y además, el reto importante es dirigir esta estrategia terapéutica hacia tumores sólidos.

#### SESIÓN PLENARIA III

##### Síndrome de linfocito pasajero

María Margarita Contreras Serratos  
IMSS, México.

El síndrome de linfocito pasajero es una rara pero importante causa de hemólisis que afecta pacientes sometidos a trasplante tanto de órgano sólido como de células progenitoras hematopoyéticas. De forma habitual, ocurre cuando existe incompatibilidad menor ABO y Rh entre el receptor y donador al momento del trasplante; esto implica tener un donador u órgano a trasplantar con grupo sanguíneo O o con disparidad en el Rh como un donador Rh negativo y un receptor de grupo A o B y/o Rh positivo. De forma más rara, también se han reportado casos asociados con otros antígenos eritrocitarios como el antígeno Jk, Kp, Fy y M. Esto ha sido observado en pacientes con trasplante renal, hepático, pulmón, corazón-pulmón, páncreas, páncreas-bazo y células progenitoras hematopoyéticas. En trasplante renal, se ha reportado la ocurrencia de anemia hemolítica inmune en casos de trasplante con incompatibilidad menor ABO. La hemólisis debida a otros antígenos como Rh, Kidd, Fya, etc. ha sido reportada menos comúnmente. La explicación biológica es que existe una transferencia pasiva de linfocitos B maduros, inmunocompetentes viables del donador con el órgano o producto transplantado, que son capaces de occasionar una producción de anticuerpos anti-A y anti-B en el receptor incompatible, resultando en hemólisis inmune. La hemólisis inmune fue sugerida desde 1971 por Beck y cols. Posteriormente, se acuñó el término de linfocito pasajero por Stevens. La mayoría de los anticuerpos se producen en los siguientes siete a 14 días posteriores al trasplante; el subtipo predominante son moléculas de IgG, aunque también pueden ocurrir de tipo IgM. Son anticuerpos considerados de corta vida; sin embargo, pueden persistir por hasta cinco semanas circulando en el receptor del trasplante. Ramsey reportó que la frecuencia de estos anticuerpos asociados a SLP y hemólisis se presentan en ambos hasta en el 70% en los casos de los reportes de trasplante corazón-pulmón; un 40 y 20%, respectivamente, en trasplante hepático y 17 y 9% en trasplante renal. Esto sugiere que la gravedad de hemólisis va en relación con la cantidad de linfocitos B infundidos en cada tipo de órgano transplantado.

En un metaanálisis de Nadarajah y cols., se encontró que el SLP revisado en 99 casos de trasplante renal tenía una mediana de tiempo entre el trasplante y el cuadro de hemólisis de aproximadamente 17 días con un rango de cinco días hasta tres meses postrasplante. Las características clínicas y bioquímicas del síndrome de linfocito pasajero incluyen la caída en la cifra de hemoglobina, datos de hemólisis intravascular con hemoglobinuria, disminución o ausencia de haptoglobina, falla renal, prueba de Coombs directo positiva y, en casos graves, puede llegar a haber falla orgánica múltiple. El SLP ocurre principalmente cuando el donador del órgano es de grupo O y el paciente es de grupo A o B. En la mayoría de los casos, es un cuadro hemolítico autolimitado, que remite de forma espontánea en aproximadamente dos meses. Se sugiere monitoreo bioquímico de hemólisis diario a partir del tercer día postrasplante. La prevalencia de este síndrome depende de la experiencia para identificar los casos, tomando en cuenta que se identifican de forma franca los que llegan a requerir apoyo transfusional; sin embargo, existen casos en los cuales el cuadro es leve y no llegan a requerir trasfusión y pueden ser subdiagnosticados por tal motivo; por lo tanto, el índice de sospecha y el mejor conocimiento del mismo pueden incrementar su diagnóstico. Esto implica desde la identificación de factores de riesgo, el uso rutinario de estudios de detección como la prueba de Coombs directo y el seguimiento de cifra de hemoglobina, además del uso de profilaxis o manejo temprano del cuadro hemolítico florido. Algunos estudios han reportado que el uso de prueba de Coombs como seguimiento en los primeros tres meses posterior al trasplante puede ser útil para detección temprana. Los factores de riesgo descritos para que se presente son: sensibilización previa a trasfusión de eritrocitos, donador O con receptor A o B, tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, presencia de infección durante el periodo postrasplante inmediato. Hay que considerar, además, que los antígenos de grupo sanguíneo también son expresados por otros órganos o células no hematopoyéticas, incluyendo células endoteliales y éstas continuarán expresando dichos antígenos aun después del trasplante; por lo tanto, en muchos estudios, la política transfusional implica el uso, cuando es requerido, de aféresis de plaquetas y plasma del grupo sanguíneo del receptor para evitar la incompatibilidad de las isoaglutininas en el plasma con estas células. En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la incompatibilidad menor ABO se asocia con significativas complicaciones como hemólisis durante la infusión o aguda inducida por la infusión pasiva de isoaglutininas contra los eritrocitos del receptor en el producto transplantado, incrementando el riesgo a mayor cantidad de plasma presente en el producto o títulos altos de isoaglutininas en el donador. Este riesgo se puede disminuir con la reducción del volumen de plasma del producto a infundir. Ahora bien, la hemólisis tardía de los eritrocitos del receptor ocurre siete a 10 días después del trasplante, es secundaria a la estimulación de los linfocitos B contenidos originalmente en el producto de CPH infundido del donador para producir anticuerpos contra los eritrocitos del receptor, a lo que se le conoce como síndrome de linfocito pasajero. Esto no se ha reportado asociado con trasplante de sangre de cordón umbilical, lo cual se puede explicar por el hecho de que los linfocitos B de la sangre de cordón umbilical no han sido previamente sensibilizados. Las isoaglutininas ABO se desarrollan hasta varios meses posterior al nacimiento. La política transfusional en este periodo va encaminada al uso de productos sanguíneos para transfusión, compatibles con ambos, donador y receptor, evitando transfundir en el plasma o plaquetas isoaglutininas contra los eritrocitos del receptor. Por último, la incompatibilidad ABO bidireccional implica la presencia de isoaglutininas en ambas direcciones, contra los eritrocitos tanto del receptor como del donador; tal es el caso de un binomio A-B con similares implicaciones, como el riesgo de falla de injerto eritrocitario y cuadro de hemólisis aguda o subaguda o síndrome de linfocito pasajero. Esta situación puede requerir la remoción del plasma en el producto a trasplantar, además de la remoción de anticuerpos en el receptor dirigidos contra el donador con el uso de recambio plasmático como tratamiento. En la mayoría de los casos, una parte importante del manejo es el apoyo transfusional, idealmente con una política bien establecida de apoyo transfusional en función de la incompatibilidad

presente. De acuerdo con el tipo de trasplante, el apoyo transfusional varía, notando mayor requerimiento en los casos que desarrollan este síndrome que el resto de los pacientes que reciben un trasplante. Algunos autores de igual forma han considerado trasfusión compatible con el grupo del donador durante la cirugía como medida preventiva de SLP. Otro pilar del tratamiento es el uso de esteroides, habitualmente a dosis de 1 mg/kg/día, sostenido hasta la resolución del cuadro hemolítico. La mayoría de los casos reportados han resuelto posterior a trasfusión compatible y uso de esteroides; sin embargo, existen pacientes con hemólisis masiva que han requerido otras medidas como el recambio plasmático o de eritrocitos, así como el uso de inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales como el anti-CD20 (rituximab) o incluso esplenectomía; esto, en algunos casos además de modificación de la inmunosupresión; sin embargo, no existe una pauta bien definida con éxito. En el contexto del trasplante de células progenitoras, sin embargo, se tiene una rutina de evaluación más programada pretrasplante para identificar la incompatibilidad de grupo sanguíneo entre el receptor y donador tanto en lo que implica grupo ABO como Rh y otros subgrupos sanguíneos. Es posible identificar a los pacientes con riesgo potencial de complicaciones hemolíticas, por lo que se tiene una práctica transfusional específica desde la infusión de CPH y hasta el cambio de grupo sanguíneo, situación que ocurre después de los tres meses postrasplante en el receptor, ya que el injerto reconstituye la hematopoyesis de forma total; sin embargo, no modifica la expresión de grupo sanguíneo por células no hematopoyéticas, situación que el sistema inmune nuevo del paciente debe equilibrar. En trasplante de CPH con incompatibilidad menor ABO, el recambio de eritrocitos de grupo incompatible puede ser una medida razonable; sin embargo, algunos estudios han demostrado que no disminuye la gravedad de la hemólisis y no mejora en pronóstico a un año el tiempo de estancia hospitalaria o número de trasfusiones requeridas, teniendo el recambio eritrocitario pretrasplante en pacientes con incompatibilidad ABO menor como categoría III, considerándose un manejo individualizado y no para uso rutinario.

#### Lecturas recomendadas

1. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion*. 1991; 31 (1): 76-86.
2. Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R, Barber C, Allard S, Green L. Literature review of passenger lymphocyte syndrome following renal transplantation and two case reports. *Am J Transplant*. 2013; 13 (6): 1594-1600.
3. Romero S, Solves P, Lancharro A, Cano I, Moscardó F, Carpio N et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases. *Blood Transfus*. 2015; 13 (3): 423-428.
4. Kopko PM. transfusion support for ABO-incompatible progenitor cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016; 43 (1): 13-18.

#### SESIÓN PLENARIA IV

#### Estado actual de la industria y las aplicaciones de la medicina regenerativa

José Arturo Fuentes González

Novograft Laboratories, S.A. de C.V. Ciudad de México.

Los principales antecedentes sobre la sustitución de tejidos y órganos se citan en el libro *El cultivo de órganos*, publicado en 1938 por Alexis Carrel. Alrededor de las décadas de 1970 y 1980, la investigación en este campo del conocimiento creció de manera importante y, en 1987, en una reunión del Comité de la National Science Foundation de Estados Unidos se acuñó el término «ingeniería tisular». La primera reunión científica en cuyo título figuraba el término «ingeniería tisular» tuvo lugar en 1988 en California. Recientemente, hemos visto surgir la industria de la ingeniería tisular, la cual está evolucionando hacia algo más amplio: la medicina regenerativa (MR). Actualmente, la MR incluye las siguientes aplicaciones tecnológicas en salud: la terapia con genes busca introducir genes en el cuerpo del paciente con el objetivo de tra-

tar a largo plazo, prevenir o incluso potencialmente curar varios tipos de cáncer, enfermedades virales y trastornos hereditarios. Edición del genoma es una técnica terapéutica por la cual se inserta, se reemplaza, se remueve o modifican zonas en particular del genoma humano para tratar el cáncer o enfermedades hereditarias. La terapia celular incluye la administración de células purificadas o viables en el paciente para incrementar, restituir o reparar tejidos dañados o para tratar enfermedades. La ingeniería tisular tiene como objetivo restaurar, mantener, mejorar o restituir tejidos dañados u órganos mediante la combinación de andamios, células y moléculas biológicamente activas. Como industria, la MR ha tenido sus «altibajos». Sin embargo, hoy parece encontrarse en el camino de lo que podríamos llamar el «regreso al futuro», por su crecimiento y optimismo para proveer soluciones médicas que inciden en la profunda etiología de padecimientos y enfermedades donde no existen alternativas con resultados confiables. Esto se ve reflejado en el reporte del primer semestre de 2018 Alliance for Regenerative Medicine, el cual incluye la presencia de más de 861 empresas en el mundo con la misión de investigar, desarrollar y/o manufacturar productos terapéuticos en cualquiera de sus especialidades; de éstas, 464 se ubican en Norteamérica y 233 en Europa e Israel. Además, se aprecia un notable incremento en el financiamiento de cada una de estas especialidades; por ejemplo, en la terapia con genes y edición del genoma, un 248% más respecto al 2017, representando \$3.1 billones USD, en la Terapia Celular un incremento del 42% respecto a 2017, representando \$1.9 billones USD, y la Ingeniería Tisular con un incremento del 1347% respecto a 2017, representando \$363 millones USD. Ahora, la continua búsqueda de soluciones terapéuticas se aprecia reflejado en este informe al precisar que existen en el año 2018 959 ensayos clínicos en curso, siendo el 53% en la Especialidad de Oncología (incluye leucemias, linfomas y cáncer de cerebro, mama y cervicouterino), cerca del 10% en la Especialidad de Cardiología (incluye insuficiencia cardiaca e infarto al miocardio) y un 6% en Neurología (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y Parkinson). La MR enfrenta diferentes retos, los cuales se centran en tres grandes pilares estratégicos: eficiencia-seguridad, legalidad-regulatoria y bioética, los cuales buscan armonizar las compañías para preservar la industria y atender la demanda de millones de pacientes de todo el mundo, cuyas necesidades en salud no están satisfechas, y enriquecer la práctica médica.

## SIMPOSIO 5. ENFERMEDADES EMERGENTES

### Hepatitis E

*María del Rocío Torres Ibarra  
IMSS, Ciudad de México.*

El virus de hepatitis E (VHE) fue descubierto en 1983 por los investigadores de un brote de hepatitis inexplicable en soldados soviéticos en Afganistán; posteriormente, se aisló e identificó a partir de cerdos en Estados Unidos. Se calcula que hay 20 millones de casos de infección por el VHE, con 3.3 millones de casos sintomáticos de hepatitis E y 70,000 muertes por año.<sup>1-4</sup> El VHE es un virus pequeño (27-34 nm), con una cápside icosaédrica con un genoma de ARN monocatenario, sentido positivo, perteneciente al género *Hepevirus*, de 7.2 kylobase de longitud.<sup>5</sup> Existen al menos cuatro genotipos distintos: 1 al 4, los genotipos 1 y 2 se han encontrado en el ser humano, mientras que los genotipos 3 y 4 se encuentran en varios animales.<sup>1</sup> La hepatitis E es una enfermedad subdiagnosticada, en parte debido al uso de técnicas diagnósticas con baja sensibilidad, generalmente es una enfermedad aguda que se autolimita.<sup>6,7</sup> La infección en humanos tiene dos patrones epidemiológicos distintos: en países en vías de desarrollo, el virus se transmite vía fecal-oral, por lo general a través de agua contaminada, así como de contacto persona-persona, llegando a ocasionar brotes y generalmente es causado por los genotipos VHE1 y VHE2. En los países desarrollados, participan los genotipos VHE3 y VHE4, es una zoonosis, fungiendo como reservorios cerdos, jabalí, etc., la transmisión es de contacto directo por consumo de carne de animales infectados. La

infección por VHE probablemente es la causa más común de hepatitis viral en el mundo y la progresión de un cuadro crónico está bien descrita en pacientes inmunocomprometidos y con la participación del VHE3.<sup>8</sup> También se han observado otras vías: la transmisión de productos sanguíneos infectados y la transmisión vertical de una embarazada al feto.

**1. Curso clínico.** En países en vías de desarrollo, causa una infección que se autolimita en semanas, tiene un periodo de incubación de dos a 10 semanas (promedio 2-6 semanas) y se caracteriza por fiebre, náusea, dolor abdominal, vómito, anorexia, mialgias y hepatomegalia. La ictericia sólo se presenta en un 40% de los pacientes. La mortalidad se ve incrementada en mujeres embarazadas y en individuos con una enfermedad hepática crónica.<sup>2,3,6</sup> En los países desarrollados, la infección generalmente es causada por los genotipos VHE3 y VHE4, es indistinguible del cuadro que se presenta en los países en vías de desarrollo, generalmente afecta a hombres de mediana edad, la mayoría de los casos son esporádicos; en muchos casos, la fuente de infección sigue siendo incierta, la ictericia se presenta hasta en un 75%.<sup>4</sup> La elevación a un cuadro agudo de ALT es entre 1,000-3,000; la mayoría de las veces, la enfermedad se autolimita con una recuperación entre cuatro a seis semanas. Las manifestaciones extrahepáticas incluyen síntomas neurológicos, alteraciones renales, pancreatitis y problemas hematológicos. En cuanto a los síntomas neurológicos, se pueden observar síndrome de Guillan-Barré, parálisis de Bell, mielitis transversa, meningoencefalitis. A nivel renal se presenta una glomerulopatía membranosa o membrano-proliferativa, a nivel hematológico predominan la trombocitopenia y una anemia aplásica. **2. Infección crónica por VHE.** Actualmente, hay un incremento en el número de estudios que muestran que la infección por VHE puede evolucionar a la cronicidad y llegar a cirrosis rápidamente. La mayoría de los estudios es diagnosticada en pacientes trasplantados de órgano sólido, pacientes coinfectados con VIH y pacientes con enfermedades hematológicas tratados con quimioterapia.<sup>9</sup> La mayoría de los casos es observada en pacientes infectados con el genotipo VHE 3, ningún cuadro crónico es producido por genotipos 1, 2 y 4. El diagnóstico de cronicidad se considera cuando persiste la replicación del VHE por más de seis meses, aunque otros autores sugieren que se debe considerar crónica cuando persiste más de tres meses.<sup>9,10</sup> La coinfección en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana se puede presentar en dos formas: esporádica y en brotes, esta última es más frecuente en países en vías de desarrollo, debido al consumo de agua contaminada (fecal-oral), la infección que se presenta de esta forma; en Asia, es causada por el genotipo 1 y en nuestro país por el genotipo 2, afecta principalmente adultos con un rango entre 15-35 años, el género masculino es el más afectado, de dos a cinco veces más con respecto a las mujeres.<sup>11,12</sup> La infección esporádica por el VHE se presenta en países desarrollados y representa 1% de los casos de hepatitis aguda, con la participación principalmente de los genotipos 3 y 4, con afección mayor del género masculino, de mediana edad en una relación de 3:1.<sup>5</sup> **Diagnóstico VHE:** La infección por VHE provoca ambos anticuerpos IgM e IgG contra HEV. El diagnóstico serológico de la infección por HEV es el método de elección en la mayoría de los laboratorios. Hay varios inmunoensayos enzimáticos comerciales (ELISA) para detectar anticuerpos anti-HEV (IgM e IgG) en suero, aunque no es notable la variabilidad en su sensibilidad y especificidad.<sup>13</sup> El diagnóstico de la infección aguda se basa en la presencia de IgM anti-HEV, que puede ser detectado durante la fase aguda de la enfermedad y puede durar aproximadamente cuatro o cinco meses. IgG anti-HEV aparece justo después de la elevación de IgM e incremento de la fase aguda hasta la fase de convalecencia. Por lo tanto, los resultados positivos de IgM sugieren una infección aguda y niveles elevados de IgG muestran una exposición previa al VHE.<sup>14</sup> El ARN del VHE puede ser detectada en la sangre y las heces en el pico de la respuesta serológica aguda por RT-PCR. Los niveles de ARN-VHE en el suero y heces son transitorios.<sup>15</sup> El virus se puede detectar en las heces una semana antes de la aparición de los signos clínicos y persiste durante dos semanas, aunque a veces se ha detectado hasta 52 días después del comienzo de los signos clínicos. En la sangre, la viremia está presente durante el periodo de incubación y en la fase sintomática

temprana y se convierte en indetectable dentro de los 21 días del inicio de los síntomas.<sup>14,16</sup> Como IgM e IgG contra HEV son a menudo negativas en pacientes inmunodeprimidos, RT-PCR es muy recomendable en estos casos para detectar RNA-VHE en muestras de sangre y heces.<sup>14,17</sup> En donadores de sangre se deberá realizar prueba de NAT para VHE. **Tratamiento VHE:** No hay tratamiento específico que altere el curso de la hepatitis aguda, ya que puede ser autolimitada la enfermedad; es necesaria la hospitalización en caso de hepatitis fulminante y en embarazadas sintomáticas.<sup>1</sup> Pacientes inmunosuprimidos y hepatitis grave con hepatitis E crónica pueden beneficiarse con ribavirina en interferón pegilado.<sup>1</sup> **Prevención:** Prevención es la medida más eficaz de la enfermedad, es mejorar el saneamiento: a nivel poblacional, la transmisión de VHE se puede reducir manteniendo la calidad de los sistemas públicos de suministro de agua y estableciendo sistemas adecuados de eliminación de heces humanas. A nivel individual, el riesgo de infección se reduce: adoptando prácticas higiénicas como lavarse manos con agua salubre antes de manipular alimentos, de ir al baño, de cocinar, evitando ingerir agua o evitando consumo de hielo de pureza desconocida.<sup>1</sup> Una vacuna se desarrolló en China, pero no es para el resto de los países.<sup>1</sup>

#### Bibliografía

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68 (6): 1256-1271.
- Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med.* 2012; 367 (13): 1237-1244.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379 (9835): 2477-2488.
- Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24 (9): 1484-1493.
- Hassing RJ, van der Eijk AA, Lopes VB, Snijderswind IJ, de Man RA, Pas SD et al. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. *J Clin Virol.* 2014; 60 (4): 408-410.
- Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014; 22: 40-59.
- Hu WP, Lu Y, Precioso NA, Chen HY, Howard T, Anderson D et al. Double-antigen enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis E virus-specific antibodies in human or swine sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15 (8): 1151-1157.
- Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2011; 141 (5): 1665-72.e1-9.
- Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* 2012; 13 (1): 83-88.
- Madejón A, Vispo E, Botteccia M, Sánchez-Carrillo M, García-Samaniego J, Soriano V. Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations. *J Viral Hepat.* 2009; 16 (12): 895-896.
- Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011; 83 (10): 1704-1716.
- Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol.* 2014; 86 (1): 71-74.
- Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.* 2009; 45 (4): 269-271.
- Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009; 361 (10): 1025-1027.
- Renou C, Lafeuillade A, Cadranel JF, Pavio N, Pariente A, Allègre T et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS.* 2010; 24 (10): 1493-1499.
- Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* 2012; 13 (1): 83-88.
- Moaven L, Van Asten M, Crofts N, Locarnini SA. Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian populations. *J Med Virol.* 1995; 45 (3): 326-330.

#### SIMPOSIO 6. ROMPIENDO PARADIGMAS EN INMUNOHEMATOLOGÍA. VOLVIENDO A LO BÁSICO

##### Mitos en la determinación del Rh en pacientes y donadores

Rosenfeld Mann F,\* Trueba Gómez R,\* Estrada Juárez H,\* Baptista-González HA\*\*

\*Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. \*\*Medicina transfusional y Banco de Sangre de la Fundación Médica Sur. Ciudad de México. Instituto Nacional de Perinatología.

Como parte de las pruebas de compatibilidad sanguínea, se incluye la determinación de los grupos sanguíneos ABO y RhD. El sistema Rh está formado no solamente por la proteína RhD, también contiene la proteína RhCE, forman parte del macrocomplejo de la Banda 3 en la membrana eritrocitaria junto con las proteínas RhAg, banda 4.2, CD47 y glicoforina A; por medio de la anquirina, se unen al citoesqueleto, conformando interacciones verticales de membrana con funciones de transporte. Las proteínas RhD y RhCE originan 55 antígenos, son polimórficos, de alta y baja prevalencia; seis antígenos son productos del gen RHD (RhD, el principal), 41 antígenos del gen RHCE (RhC, Rhc, RhE, Rhe, los principales) y ocho antígenos de ambos genes (v. gr. RhG). Las variaciones en la secuencia de los genes RHD/RHCE pueden debilitar la expresión de antígenos comunes, producir antígenos parciales, no expresión de antígenos de alta frecuencia o presencia de antígenos de baja frecuencia. La proteína RhD en su configuración tridimensional posee más de 30 diferentes epítopos, demostrados inicialmente con anticuerpos policlonales humanos y posteriormente con anticuerpos monoclonales que pueden o no detectarlos, dependiendo la variable RhD presente, por lo que, con ciertos reactivos, son clasificados como RhD positivo y, con otros, como RhD negativo. El fenotipo RhD positivo se identifica con la aglutinación de los eritrocitos con anticuerpos mono- o policlonales Anti-D y el fenotipo RhD negativo por la ausencia de reactividad de los eritrocitos con al menos dos anticuerpos de diferente reactividad a los epítopos de RhD, que usualmente resultan de la falta de la proteína RhD. Si estos sujetos son expuestos por transfusión o embarazo a eritrocitos RhD positivo, pueden aloinmunizarse (Anti-D) en un porcentaje considerable, lo que explica la alta inmunogenicidad del antígeno RhD, de aquí la relevancia de la identificación correcta del antígeno RhD en los donadores de sangre, en sujetos receptores de transfusión de concentrados eritrocitarios, embarazadas, mujeres en edad reproductiva y recién nacidos. Los reactivos hemoclasificadores Anti-D, junto con las tecnologías actuales (gel, medio sólido, etc.), deben permitir reconocer el antígeno RhD y la mayoría de sus variantes, excepto aquéllas como las variantes RhDVI (con menor presencia de epítopos D), que no deberá ser reconocida (reactivo VI negativo) por su impacto en la aloinmunización con anti-D por transfusión o embarazo, pero sí debe ser reconocida (reactivo VI positivo) en donadores de concentrado eritrocitario y en fetos o recién nacidos de madres RhD negativo; es decir, un sujeto que tenga la variante RhDVI como receptor se maneja como RhD negativo y, como donador o feto/recién nacido de madre RhD negativo, se clasifica como RhD positivo. Se han reportado individuos RhD positivo o negativo que han desarrollado aloinmunización Anti-D por transfusión o embarazo, con eritrocitos supuestamente con la misma condición RhD, así como discrepancias en la identificación del RhD entre los datos históricos y el resultado actual o entre diferentes laboratorios. Estos escenarios clínicos pueden ser explicados por la presencia de variantes de la proteína RhD, que pueden o no ser identificadas con los métodos serológicos e inclusive sin poder distinguir entre algunas variantes RhD débil y RhD parciales, sin olvidar

los errores relacionados con la gestión de calidad. Esto rompe con el mito de que los individuos RhD positivos no generan aloinmunización con Anti-D al ser expuestos con eritrocitos RhD positivo, y no todos los individuos RhD negativos como donadores no causarían aloinmunización con Anti-D en un receptor RhD negativo, precisamente por la posibilidad de tener una variante RhD no reconocida por el reactivo utilizado. En general, las variantes RhD se han identificado entre 0.2-1% en diferentes grupos poblacionales. Los sujetos portadores de algunas variantes de RHCE (alelos ceCF, DHAR y ceSL) generan la expresión de epítopos RhD, que pueden ser identificados con algunos anticuerpos monoclonales Anti-D en individuos con genotipo RHD negativo, dando lugar a discrepancias en su identificación; es decir, son identificados como RhD positivos porque tienen una proteína CE híbrida, pero carecen de la proteína D, siendo susceptibles a aloinmunización Anti-D. Se considera a un individuo RhD débil serológico (antes llamados Du), con una intensidad de reacción de aglutinación directa con reactivos monoclonales IgM o IgG hasta la fase de anticuerpo humano de = 2+ con técnica en tubo y técnica en gel. Incluyen los RhD débil propiamente dichos y algunas variantes RhD parcial. La fuerza de reactividad de los antígenos RhD parcial con reactivos Anti-D puede ser menor que el RhD normal (e.g. DVI), similar (e.g. DIII) o inclusive de mayor expresión (e.g. DIV1a). Para propósitos clínicos, las variantes del RhD se clasifican en tres grupos: a) RhD débil (antes llamado de bajo grado): tienen cambio de un aminoácido en regiones transmembrana y/o citoplásmicos, que provoca menor exposición de antígeno D, por lo general poseen todos sus epítopos. Los RhD débil tipo 1, 2 y 3 son los más prevalentes en población caucásica (90%), no generan anticuerpos Anti-D por transfusión o embarazo con eritrocitos RhD positivo. Algunos individuos con RhD débiles tipos 4, 5, 11, 15, 19, 20 han desarrollado anticuerpos al ser expuestos a eritrocitos RhD positivo, también puede condicionar la expresión RhD débil (antes llamada de alto grado) el efecto trans de los alelos RHCE o RHCE sobre RHD (v. gr. cDe/Cde), sin reportes de aloinmunización por Anti-D; b) RhD parciales que incluyen las categorías del II al VII (antes llamado mosaico), producidos en su gran mayoría por genes híbridos, o bien por uno o múltiples polimorfismos de un solo nucleótido. Los individuos con algunas de estas variantes pueden desarrollar anticuerpos contra los epítopos faltantes. Las variantes RhDVI son las más frecuentes en población caucásica, capaces de generar anticuerpos Anti-D, pero portadores de variantes como RhDIlla, IVa, IVb, VII, DND, RoHAR, son también susceptibles a la aloinmunización; c) RhDel que sólo pueden ser identificados por adsorción y elusión o técnicas moleculares, con una prevalencia del 10-30% en sujetos asiáticos RhD negativos (c.1227G>A) sin reportes de aloinmunización, y otras variantes raras en población caucásica como el fenotipo parcial débil tipo 15 (c.845G>A) y la variante RHD\*DEL8 (c.486+1G>A) con reportes de aloinmunización. Los reactivos Anti-D disponibles comerciales son: anticuerpos policlonales (alto contenido proteico), monoclonal IgM (bajo contenido proteico), mezcla de monoclonales (dos IgM o un IgM y otro IgG) y mezcla de anticuerpos (un monoclonal IgM y un policlonal IgG); el instructivo de dichos reactivos indica el tipo de clonas, la capacidad o no de detección de las variantes RhDVI. La mayoría de los eritrocitos RhD positivo y muchos eritrocitos RhD parcial reaccionan en centrifugación inmediata, clasificándose como RhD positivo, por lo que las variantes RhD parcial se desconocen hasta que se detecta aloinmunización con Anti-D. Con reactivos monoclonales o policlonales Anti-D IgG para uso en tubo, es necesario llevar la reacción hasta la fase de anticuerpo humano para detectar el antígeno RhD débil; el reactivo policlonal en dicha fase detecta la mayoría de las variantes RhD parcial y RhD débil, excepto RhDel. Un solo anticuerpo monoclonal Anti-D no detecta todos los antígenos RhD, de ahí la importancia de utilizar al menos dos anticuerpos. Pueden presentarse resultados falso positivo en situaciones clínicas como transfusión reciente, presencia de autoanticuerpos, paraproteinemias, gelatina de Wharton, medicamentos y los relacionados a la gestión de calidad. Los resultados falso negativo se derivan de la presencia de una variante RhD no reconocida por el reactivo Anti-D

utilizado, fenómeno de bloqueo por Coombs directo positivo y de nuevo los relacionados con la gestión de calidad. La reacción de aglutinación de campo mixto con los reactivos Anti-D se puede deber a hemorragia materno-fetal, transfusión reciente, sospecha de una variante RhD parcial y por quirófano. Con el avance del conocimiento y la tecnología relacionado al Sistema Rh, además de la experiencia acumulada, distintas organizaciones como AABB, ISBT, CAP, ACGO, BCSH, etc., han elaborado Normas y Guías clínicas y de laboratorio que dieron lugar a estándares de manejo en los sujetos de interés de los Servicios de Medicina Transfusional y Banco de Sangre. En México, contamos con la NOM 253-SSA1-2012 «Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos», contiene el apartado referido para la identificación del RhD. Las políticas para la identificación del RhD varían entre países y hospitales, los individuos que requieren transfusión y tienen una prueba directa débil con uno o más reactivos Anti-D que no detectan la variante VI son clasificados como RhD positivo y transfundidos con eritrocitos RhD positivo, no así mujeres embarazadas o en edad reproductiva (opcional el estudio de RhD débil) o pacientes con requerimientos transfusionales crónicos, que son manejados como RhD negativo y, hasta que se confirma la variante RhD mediante estudios moleculares, se transfunden con el RhD apropiado. Los donadores de sangre, los fetos y recién nacidos requieren el estudio de RhD débil y la identificación de la variante VI (reactivo que detecta la variante VI) por la posibilidad de generar aloinmunización. La identificación de una variante RhD es recomendable estudiarla en un centro de referencia, lo cual permitirá transfundir con mayor certeza a pacientes que requieran transfusiones frecuentes, mujeres en edad reproductiva, prevención de la aloinmunización RhD materna o con anticuerpos complejos contra el sistema Rh.

#### Bibliografía

- Daniels G. Variants of RhD-- current testing and clinical consequences. *Br J Haematol.* 2013; 16 (4): 461-470.
- Flegel WA, Rooseoff SD, Tholpady A. Phasing-in RHD Genotyping. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138 (5): 585-588.
- Muñiz DE, Canals SE, Montero TR, Nogués GN. Importancia Clínica de las variantes RH(D) en pacientes, donantes y gestantes. 2010 XXI Congreso Nacional de la SETS, Programa Educativo, PE-6, 23-28.
- Ornella PA, Mazzei C. The Rhesus system: new insights with particular reference to weak D phenotypes. *Blood Transfus.* 2003; 4: 299-313.
- British Committee for Standards in Haematology, Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med.* 2013; 23: 3-35.
- Página oficial ISBT - Working Parties. Disponible en: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/> 2018. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. AABB. 31th ed. Bethesda, 2017.

#### ¿Es importante la determinación de los subtipos de grupo A?

QFB María del Rocío Castillo Trigueros

Instituto Licon.

Desde el descubrimiento del sistema sanguíneo ABO por el bacteriólogo austriaco Karl Landsteiner en el año de 1901, clasificando la sangre en los grupos A, B y O y la descripción un año más tarde de Von Decastello y Sturli de un cuarto grupo sanguíneo el AB, hasta nuestros días una correcta clasificación ABO tanto de pacientes como de donadores sigue siendo la base de la medicina transfusional. Es fundamental para la transfusión sanguínea una correcta determinación del grupo sanguíneo ya que un error podría traer consecuencias graves para los pacientes que podrían llegar a ser una falla renal, shock, coagulación intravascular diseminada hasta la muerte. Los determinantes antigenéticos de este sistema sanguíneo son azúcares específicos, que se encuentran además de libres en el suero y secreciones (en el caso de que el individuo sea secretor), unidos a la membrana eritrocitaria y dependiendo de la cla-

sificación sanguínea puede ser N-acetilgalactosamina (grupo A), D-galactosa (grupo B) o ambos (grupo AB) los que se encuentren unidos a oligosacáridos que previamente han sido convertidos en sustancia H cuya especificidad está dada por una fucosa terminal, esta sustancia H se encuentra en todos los eritrocitos humanos a excepción de los clasificados como Bombay. Para realizar en el laboratorio el grupo sanguíneo además de la determinación del azúcar unido a la membrana eritrocitaria (grupo directo) mediante los antisueros correspondientes es fundamental saber cuál es el anticuerpo que se encuentra presente en el suero ya que de manera natural cada individuo posee anticuerpos dirigidos contra los antígenos A o B ausentes en sus eritrocitos. Los anticuerpos humanos del sistema ABO son: anti-A, Anti-B, anti-A,B y Anti-A1, este último presente de manera natural en los individuos de grupo O y B. Además de la clasificación general y obligatoria del sistema ABO, en muchos bancos de sangre se utilizan lectinas para determinar los subtipos de A de un individuo (su uso es opcional) y aunque también existen subtipos de B éstos regularmente no se determinan. En una muestra de 328 bancos de sangre de México (más de 50% del total de bancos existentes) encontramos que 228 hacen lectinas en la rutina de trabajo y de éstos, 16 no trabajan con lectina anti-H. Las lectinas son proteínas de origen no inmune que tienen la característica de unirse a moléculas de carbohidratos, se encuentran en todos los tipos de organismos tales como plantas, hongos, animales, bacterias y virus<sup>1</sup> y tienen múltiples aplicaciones. Renkenen en 1948 demostró que la lectina extraída de la semilla *Vicia cracca* aglutinaba a los eritrocitos A más que los de B u O. Es en los años 50 cuando se publica que los extractos de las plantas pueden poseer especificidad de grupo sanguíneo (Bird 1959 y Boyd 1963).<sup>2</sup> En 1954, Boyd y Shapleigh<sup>3</sup> llamaron a estas proteínas «lectinas» de la palabra latina *legere* que significa «eleger» o «seleccionar». Hay aproximadamente 500 especies de plantas, donde las lectinas hemaglutinantes han sido documentadas. Actualmente se utilizan en los laboratorios de inmunohematología para subclasicar a los individuos de grupo A. Desde 1911 se tenía conocimiento de la presencia de grupos débiles (subgrupos de A) y es en 1930 que Thomson incluye en el modelo de Bernstein dos alelos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> en lugar de A y establece la teoría de los cuatro alelos (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B y O) tratando de explicar por qué algunas personas de grupo A producen aglutininas contra eritrocitos de personas del mismo grupo (subgrupos de A).<sup>4</sup> Actualmente según la ISBT se han descrito hasta ocho diferentes fenotipos para el grupo A: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>weak</sub>, A<sub>finn</sub>, A<sub>bantu</sub>, A<sub>m</sub> y A<sub>el</sub>;<sup>5</sup> sin embargo, en la rutina de trabajo, los bancos de sangre que usan lectinas sólo clasifican como A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, la diferencia entre éstos no sólo es cuantitativa, también existen diferencias cualitativas y dentro del subtipo A<sub>2</sub> se engloban a los grupos débiles. Para hacer esta clasificación se usan dos diferentes lectinas; la lectina anti-A<sub>1</sub> que se extrae de las semillas *Dolichos biflorus* cuya especificidad fue demostrada por Bird desde 1952 y la lectina anti-H que se extrae de *Ulex europeus*. En la práctica transfusional las personas que son de grupo A<sub>2</sub> cuando son transfundidas con eritrocitos de grupo A<sub>1</sub> pueden llegar a hacer un anti-A<sub>1</sub> pero esto sucede en un porcentaje muy bajo, solo entre el 1-2% de los individuos A<sub>2</sub> producen alo anti-A<sub>1</sub> y también lo hacen entre el 22-26% de los individuos A<sub>2</sub>B. Este anticuerpo anti-A<sub>1</sub> regularmente tiene actividad a temperaturas bajas menores de 25 °C y carece de importancia clínica; sin embargo, aunque de forma más eventual también se llegan a presentar anticuerpos anti-A<sub>1</sub> activos a 37 °C que son capaces de destruir de forma masiva la célula A, y en el laboratorio de inmunohematología estos anticuerpos tienen que ser detectados por los tecnólogos mediante las pruebas de compatibilidad y en el caso de existir el paciente deberá ser transfundido con eritrocitos de grupo A<sub>2</sub> u O. Esto se debe por un lado a la eventualidad con la que el anti-A<sub>1</sub> se llega a presentar y por otro a que es detectable mediante las pruebas de compatibilidad el uso de las lectinas cada vez es más cuestionado y hay bibliografía que confirma que no es necesario hacerlas en la rutina de trabajo. Pese a lo anterior existen publicaciones que describen las fuertes reacciones transfusionales causadas por el anti-A<sub>1</sub> activo a 37 °C y en estos casos el uso de lectinas podría haber sido un instrumento para salvar la vida de los pacientes aunque también haciendo las prue-

bas de compatibilidad hasta la fase de Coombs. En 2011 el Departamento de Patología Melbourne, en Australia describe el caso de una mujer de 67 años, con diagnóstico de mieloma, postrasplante autólogo, grupo AB, que se transfunde con una unidad de aféresis plaquetaria B y un pool de plaquetas de grupo A, 11 días postrasplante su Hb es de 8.2 g/dL, se transfunde concentrado eritrocitario A, a los 55 minutos y 60 mL transfundidos, presenta reacción transfusional. Se suspende transfusión. Se descarta error clerical en asignación de productos. Laboratorio: Coombs directo positivo, se eluye un anti-A<sub>1</sub>. Rastreo de anticuerpos irregulares, negativo. Se establece grupo del paciente como A<sub>2</sub>B. Estudios posteriores establecen adquisición del anti-A<sub>1</sub> en forma pasiva asociado a la transfusión de aféresis plaquetaria B.<sup>6</sup> En este caso la paciente se recuperó favorablemente. En 2013 en Noruega se describe otro caso de reacción transfusional severa asociada a un anti-A<sub>1</sub> posterior a un trasplante alogénico de células madre con incompatibilidad menor: masculino 53 años, grupo A Rh(D) positivo. Diagnóstico: síndrome mielodisplásico. Se transfunde con dos unidades O positivo y dos unidades A<sub>1</sub> positivo cuatro y dos semanas respectivamente antes del trasplante. No muestra actividad anti-A<sub>1</sub>. Doce días después del trasplante se detecta actividad anti-A<sub>1</sub> y no es corroborado en posteriores estudios. El rastreo de anticuerpos irregulares es negativo. Coombs directo negativo en varias ocasiones. El donador es tipificado como O negativo, se establece la incompatibilidad menor, los títulos de anti-A son IgM: 32; IgG: 128; en tanto los títulos de Anti-A<sub>1</sub> son IgM: 64 e IgG: 256. El paciente recibe terapia mieloablativa y terapia profiláctica para evitar enfermedad injerto versus huésped. El día 16 requiere transfusión, se infunde un CE completo tipo A<sub>1</sub> positivo asignado mediante prueba cruzada electrónica. Presenta falla respiratoria, cardiaca y fallece. Se demuestra la presencia de un anticuerpo A<sub>1</sub> activo a 37 °C.<sup>7</sup> Y recientemente en mayo del 2018 se publicó el caso de Ámsterdam: paciente femenino de 96 años con antecedentes de fibrilación auricular y fractura reciente que ingresa al hospital para tratamiento de anemia (Hb 6.4 g/dL) de grupo A<sub>2</sub> Rh(D) positivo. Se le da tratamiento con hierro intravenoso y transfusión de dos concentrados eritrocitarios grupo A Rh(D) positivo. Anteriormente ya se había detectado la presencia de un anti-A<sub>1</sub> en esta paciente pero no se investigó el rango térmico. La paciente falleció a causa de una reacción hemolítica transfusional severa debido a que ella tenía un anti-A<sub>1</sub> de tipo IgM de amplio rango térmico que no fue detectado en las resistentes pruebas pretransfusionales de rutina (grupo sanguíneo y detección de anticuerpos).<sup>8</sup> Después de describir brevemente estos tres casos, tenemos que reflexionar que si bien como lo hemos mencionado con anterioridad son muy raros, las reacciones transfusionales por anti-A<sub>1</sub> pueden ser mortales y en nuestros centros de trabajo excluir o no la clasificación de los subgrupos de A dependerá en gran medida, por un lado de la utilidad de la prueba pero también de qué tan dispuestos estemos nosotros para robustecer nuestros protocolos de trabajo a fin de que aseguremos que si hacemos algún cambio sea en pro de fortalecer la seguridad transfusional.

#### Bibliografía

1. Ingale AG, Hirvrale AU. Plant as a plenteous reserve of lectin. Plant Signal Behav. 2013; 8 (12): e26595.
2. Klein HG, Mollison PL, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. Malden, Mass.: Blackwell Pub; 2011.
3. Boyd WC, Shapleigh E. Specific precipitating activity of plant agglutinins (Lectins). Science. 1954; 119 (3091): 419.
4. Watkins WM. The ABO blood group system: historical background. Transfus Med. 2001; 11 (4): 243-265.
5. [http://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/Working\\_parties/WP\\_on\\_Red\\_Cell\\_Immunogenetics\\_and/001\\_ABO\\_Alleles\\_v1.1.pdf](http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/001_ABO_Alleles_v1.1.pdf)
6. Preece J, Magrin G, Webb A, Akers C, Davis A. Transfusion medicine illustrated. A bloody mistake: unrecognized warm reactive anti-A1 resulting in acute hemolytic transfusion reaction. Transfusion. 2011; 51 (5): 914-915.
7. Akkök CA, Haugaa H, Galgerud A, Brinch L. Severe hemolytic transfusion reaction due to anti-A1 following allogeneic stem cell

- transplantation with minor ABO incompatibility. *Transfus Apher Sci.* 2013; 48 (1): 63-66.
8. Helmich F, Baas I, Ligthart P, Bosch M, Jonkers F, de Haas M et al. Acute hemolytic transfusion reaction due to a warm reactive anti-A1. *Transfusion.* 2018; 58 (5): 1163-1170.

### **Importancia de la adsorción y la elución en el rastreo de anticuerpos antieritrocitarios**

Rafaela Mancilla Castillo

BCSCMN «La Raza», IMSS. CDMX, México.

#### **Resumen**

La primera vez que se está en contacto con un antígeno extraño se genera una respuesta primaria que tarda en producir anticuerpos aproximadamente 14 días y que dejará memoria inmunológica, de tal forma que la siguiente vez que se esté en contacto con el mismo antígeno, la respuesta será una respuesta inmune secundaria; y ya que viene de una memoria inmunológica, será más eficiente y más rápida la producción de anticuerpos (de 24 a 72 horas). Esto en transfusión implica que cada que se solicite una transfusión deban realizarse las pruebas pretransfusionales con una nueva muestra, ya que cada transfusión significa un estímulo que puede despertar una respuesta inmune primaria o, en el caso de pacientes sensibilizados, una respuesta inmune secundaria. Existen más de 300 antígenos que pertenecen a alguno de los 36 sistemas de grupos sanguíneos, colecciones o series existentes. Todos tienen capacidad inmunogénica, y se sabe que sólo algunos de los anticuerpos que se forman son de importancia clínica en transfusión, trasplante y enfermedad hemolítica fetoneonatal. Los estudios para identificar anticuerpos incluyen los que son relativamente simples hasta los que necesitan de técnicas complementarias para reconocer la especificidad de los mismos (elución, adsorción, neutralización, etc.). La finalidad de las pruebas de detección e identificación de anticuerpos es determinar la causa de pruebas positivas para anticuerpos, conocer la especificidad y su comportamiento clínico y así tener la posibilidad de conseguir sangre compatible. Desde que en 1925 Landstainer y Miller idearon el método de elución por calor a 56 °C, varios métodos han sido descritos y la experiencia nos dice que no hay un método ideal que resuelva todos los casos en los diferentes pacientes. Hasta el año 2000, las técnicas para pruebas cruzadas, detección de antígenos y anticuerpos eritrocitarios se realizaban en tubo; como potenciadores se conocía la albúmina polimerizada, el LISS y, de las enzimas, la más utilizada era la bromelina. Debemos conocer los procedimientos de las pruebas básicas de hemoclasificación ABO/Rh (D), las pruebas de antiglobulina directa (PAD) e identificación de anticuerpos, así como los métodos adicionales de elución y adsorción. Los pacientes expuestos a los aloantígenos de sistemas de grupos sanguíneos por transfusión, embarazo o trasplante pueden producir anticuerpos contra dichos antígenos expresados en la superficie eritrocitaria. Esto puede causar reacciones hemolíticas agudas y tardías. Para saber de qué anticuerpo (Ac) se trata es necesario llevar a cabo diversas técnicas para realizar la identificación de los diferentes anticuerpos como: la identificación de anticuerpos con diferentes paneles, diferentes medios y temperaturas de reacción, realizar elusiones y adsorciones para quitar algún anticuerpo pegándolo a un eritrocito de fenotipo conocido y dejar libre otro en el suero o plasma. En otros casos, debemos realizar autoadsorciones para quitar un autoanticuerpo y dejar libre un aloanticuerpo de importancia clínica. En ocasiones, hay problemas con las aglutinaciones por autoanticuerpos fríos de tipo IgM, y no podemos obtener eritrocitos libres de dichos autoanticuerpos para poder tipificar y después fenotipar y para estos casos son necesarios los agentes reductores. Dentro de estos agentes reductores se pueden mencionar: 2-mercaptopetanol (2-ME), se utilizaba para inactivar selectivamente la IgM con el respectivo dolor de cabeza al realizar esta prueba o el ditiotreitol (DTT), métodos para llevar a cabo autoadsorciones como el ZZAP (*disulfide activated proteolytic enzyme*), que está

compuesto por una mezcla de ditiotreitol (DTT) y una enzima proteolítica (papaína, L-cisteína activada), el uso de cloroquina o el método de la elución glicina ácida, técnicas sustituidas ahora por sistemas enzimáticos más limpios para el medio ambiente. Es importante recordar que los anticuerpos considerados clínicamente significativos son los que causan una disminución de sobrevida de los eritrocitos o enfermedad hemolítica perinatal (EHP). En inmunohematología se habla de adsorción cuando se utilizan células con fenotipo conocido para provocar que el anticuerpo correspondiente se pegue a la superficie del eritrocito. A partir de un proceso de adsorción se pueden separar en laboratorio dos o más anticuerpos mezclados en un suero de un paciente que esté sensibilizado con varios aloanticuerpos o que posea una combinación de aloanticuerpos más autoanticuerpos. El mecanismo para hacer esto es mediante el uso de células con antígenos conocidos que puedan atraer alguno de los anticuerpos presentes en la mezcla y dejar otros libres para posteriormente poder identificar cada uno de ellos. Para seleccionar las células a utilizar en la adsorción, se deben interpretar las reacciones obtenidas en el panel de identificación y establecer cuáles anticuerpos pueden estar involucrados. Después, se buscan células cuyo fenotipo posea sólo uno de los antígenos que se sospecha. Una vez seleccionada la célula, se toman partes iguales de células y plasma y se realiza el proceso de adsorción bajo las condiciones óptimas del anticuerpo en estudio. Al final del proceso, se centrifuga para separar los eritrocitos sensibilizados del plasma o suero y así obtener los dos anticuerpos separados y libres para posteriormente poder identificar cada uno de ellos. La elución es una técnica mediante la cual provocamos la separación de las moléculas de anticuerpos de los eritrocitos previamente sensibilizados, ya sea *in vivo* o *in vitro*. La elución significa recuperar tanto anticuerpos como eritrocitos. Por lo tanto, el objetivo de toda elución es interferir con las fuerzas de unión que mantienen unidos los complejos antígeno-anticuerpo en la superficie del eritrocito. Dependiendo de las necesidades y protocolos de trabajo se puede: separar el anticuerpo conservando la integridad de la membrana del eritrocito y separar el anticuerpo rompiendo las membranas del eritrocito mediante agentes químicos como el éter, clorofórmico, digitonina o mediante condiciones físicas extremas como la congelación o el calor. En el día a día, la identificación de anticuerpos irregulares no siempre es simple y cuando existen una mezcla de aloanticuerpos o autoanticuerpos más aloanticuerpos, se requiere tiempo para solucionar el problema. Una vez identificada la especificidad de los anticuerpos, se requiere buscar unidades antígeno negativo si se indica una transfusión. Cuando el paciente tiene una mezcla de anticuerpos y la identificación no es tan fácil, decimos que hay interferencia, que no podemos darle nombre a los anticuerpos presentes. Estas interferencias pueden ser causa de la presencia de aloanticuerpos sin significancia clínica, del complemento, del exceso de proteínas, de medicamentos, de anticuerpos antitumor y además de pacientes aloinmunizados por mezclas de anticuerpos, en los cuales se dificulta más la identificación. Para lo cual debemos usar los métodos antes mencionados, por ejemplo, el uso de elución por calor o congelación-descongelación es usualmente indicado para la investigación de EHP causada por incompatibilidad al sistema ABO, ya que este método de elución normalmente no ayuda a despegar adecuadamente los demás sistemas sanguíneos. También están los eluidos ácidos o por solventes orgánicos, los cuales son efectivos para el despegue de alo- o autoanticuerpos calientes (IgG). Es importante conocer los factores que influyen durante el proceso de la elución para estandarizar las técnicas realizadas como: técnica incorrecta, lavados incompletos, material de vidrio limpio, disociación del anticuerpo antes de la elución, inestabilidad del eluido, etc. Estos métodos de elusión, son usados en conjunto con técnicas de adsorción. Una vez liberado el anticuerpo, al eluato se determina la especificidad con paneles de identificación de anticuerpos. Las reacciones transfusionales adversas pueden ocurrir en los pacientes que se transfunden y representan un renglón de trabajo importante en la resolución de problemas transfusionales, dichas reacciones pueden ser: hemolíticas, febris, febris no hemo-

líticas, alérgicas y anafilácticas, daño agudo pulmonar relacionado con transfusión (TRALI), púrpura postransfusional, enfermedad de injerto contra hospedero, contaminación bacteriana, sobrecarga circulatoria, enfermedades trasmisibles y las inherentes a la transfusión masiva. Concluimos reiterando la necesidad de considerar las bases científicas de la inmunohematología, así como la necesidad de seguir protocolos estrictos de estudio de los pacientes de acuerdo con sus antecedentes clínicos. En el entendido que se tiene de que las técnicas de elución y adsorción son útiles para identificar anticuerpos presentes en muestras de pacientes la pregunta es: ¿son o no importantes ambas técnicas para identificar anticuerpos antieritrocitarios?

## SIMPOSIO 8. HEMOVIGILANCIA

### Efectos adversos en la donación de aféresis

José Luis Bueno Cabrera

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

La donación por aféresis presenta importantes ventajas en relación a la donación de sangre. Permite la recolección de productos sanguíneos de forma selectiva, de mayor calidad, en mayor cantidad y con una frecuencia de donación mayor. Por otro lado, los donantes y los profesionales sanitarios involucrados en este tipo de donación perciben que la conexión a una máquina del donante y la infusión de anticoagulante pueden aumentar el riesgo de que ocurran efectos adversos o incidentes en comparación con la tradicional donación de sangre. Definir la seguridad de la donación por aféresis ha sido una preocupación importante desde los inicios de esta tecnología. En los procesos de aféresis terapéutica, se acepta que los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos deben asumir los riesgos derivados del uso de esta tecnología a cambio de un beneficio terapéutico claramente superior. Sin embargo, en la donación por aféresis, el donante no obtiene beneficio alguno por su acto altruista, por lo que reducir los riesgos asociados al procedimiento de aféresis es prioritario. En este sentido, el primer escalón para transmitir a los donantes un mensaje de seguridad es conocer la incidencia y severidad de los posibles efectos adversos, incidentes y accidentes que pueden ocurrir durante una donación de aféresis. La hemovigilancia de la donación es la estructura organizativa que tiene como objetivo registrar cualquier efecto adverso o evento que ocurra durante la donación o en las primeras horas tras la finalización de ésta; idealmente al menos en las 24 horas tras la finalización de la donación. Un programa sólido de hemovigilancia de la donación debe definir protocolos que permitan el registro de los eventos y su severidad de forma homogénea idealmente realizando una entrevista al donante al finalizar la donación utilizando un formulario normalizado e idealmente contactando telefónicamente con el paciente al día siguiente para detectar posibles eventos tardíos. En este esquema, es también importante definir con claridad protocolos estandarizados para tomar decisiones terapéuticas cuando ocurre algún efecto adverso; por ejemplo, cómo actuar cuando aparecen síntomas vasovagales o de hipocalcemia. Un ejemplo, en este sentido, es el protocolo de actuación que definimos en un trabajo previo para el manejo de la hipocalcemia durante la donación de aféresis.<sup>1</sup> Este modelo de hemovigilancia activa contrasta con programas menos sólidos, en los que únicamente se registran los eventos severos en el historial del donante, y los datos de incidencia de efectos adversos se obtienen habitualmente de forma retrospectiva y habitualmente con criterios de definición y gravedad poco estandarizados (programas de hemovigilancia pasiva). La incidencia de los efectos adversos relacionados con la donación de aféresis dependerá, por tanto, del modelo de hemovigilancia que utilicemos. También, y dada la baja frecuencia de eventos en estos procesos, los estudios de incidencia en esta área deben incluir el análisis de un número elevado de procesos. Finalmente, existen otros factores importantes que condicionan los resultados dispares entre la frecuencia de incidentes en los estudios publicados; como por ejemplo, el tipo de procedimiento de aféresis (plasmaférésis,

eritroaférésis, plaquitoaférésis, multicomponente...) o el tipo de máquina que se ha utilizado. Este último elemento es muy importante considerarlo también en el ámbito temporal, ya que la evolución de la tecnología en aféresis ha mejorado ostensiblemente en los últimos años, permitiendo que ahora utilicemos máquinas con un menor volumen extracorpóreo, que requieren una menor infusión de anticoagulante, que limitan la posibilidad de errores del operador y que precisan un menor tiempo de conexión del donante a la máquina. En los últimos 20 años, se han publicado importantes estudios para determinar la incidencia de efectos adversos relacionados con la donación de aféresis, que incluyen el análisis de al menos 15,000 procesos de aféresis.<sup>2-5</sup> En el año 2006, además, se publicó una excelente revisión de las complicaciones de aféresis en donantes,<sup>6</sup> que es una referencia aún vigente en este ámbito. El objetivo de esta conferencia es exponer la incidencia de efectos adversos de un programa de hemovigilancia activa en una unidad de donación de aféresis española, donde se realizaron alrededor de 15,000 procesos de aféresis multicomponentes a lo largo de 7.5 años. En nuestro estudio, la frecuencia de procesos en los que ocurrió al menos un evento fue del 12.5%. El efecto adverso más frecuente fue la hipocalcemia (6.1%), seguido de incidentes relacionados con la venopunción (3.1%) y episodios vasovagales o hipotensivos (2.2%). El resto de incidentes fue menor del 1%. De forma general, los incidentes fueron leves; sin embargo, en un 4.5% de los procesos, los eventos ocurridos impidieron obtener los productos según el objetivo planificado al principio de la donación. Este impacto de los incidentes de la donación de aféresis sobre la productividad es un elemento que también requiere especial consideración. Es importante destacar que la incidencia en nuestro estudio es superior a publicaciones previas<sup>2-5</sup> debido a un modelo de hemovigilancia activa y prospectiva que permite detectar síntomas o incidentes que habrían pasado desapercibidos en un programa de hemovigilancia pasiva. Los eventos relacionados con la venopunción, que pueden provocar hematomas importantes en el donante y habitualmente requieren suspender el procedimiento, suponen desde nuestro punto de vista el problema más importante de la donación de aféresis actualmente. Lejos de pensar que este tipo de eventos es imprevisible y no puede modificarse, existen factores claramente modificables que pueden reducir este tipo de incidentes, según hemos identificado en un estudio específico sobre este problema.<sup>7</sup> Los episodios vasovagales o hipotensivos son menos frecuentes que en la donación de sangre, debido a que las nuevas máquinas de aféresis utilizan volúmenes extracorpóreos pequeños y, además, la pérdida de volumen intravascular es parcial o totalmente compensada con la infusión de anticoagulante y/o suero fisiológico. La reducción del volumen extracorpóreo de las nuevas máquinas ha reducido también el riesgo de anemización en donantes de aféresis muy repetidores en los que se producen pérdidas de sangre desapercibidas.<sup>8</sup> Por otro lado, los diferentes estudios publicados demuestran que existen factores que aumentan el riesgo de presentar efectos adversos durante o tras la donación de aféresis. Algunos de los que son más claros son los donantes jóvenes, mujeres, bajo peso y donantes nuevos. Identificar a los donantes con algunas de estas características antes de iniciar la aféresis permite optimizar el procedimiento para reducir los posibles efectos adversos. En relación a otros efectos adversos referidos por Winters<sup>6</sup> como reacciones alérgicas o riesgo hemorrágico en el donante tras la donación, en nuestra experiencia son incidentes extremadamente infrecuentes. Si requiere especial atención los incidentes debido a error en la manipulación de las máquinas por los operadores y de los que se pueden derivar accidentes graves, como la embolia aérea o la colocación de un suero de anticoagulante en la posición de un suero fisiológico. En este caso, la infusión de citrato a una velocidad alta puede provocar en los donantes episodios de hipocalcemia severos. En relación a la posible transmisión de alguna enfermedad infecciosa a través del procedimiento de aféresis, es importante explicar a los donantes y operadores que la tecnología de aféresis disponible es de un único uso y que la sangre del donante no entra en ningún momento en contacto con ningún elemento de la

máquina, ni con sangre de otros donantes. Por otro lado, los teóricos efectos adversos tardíos como la osteoporosis, inmunosupresión, trombocitopenia<sup>6</sup> o efectos derivados del contacto con plastificantes como el di-2-etilhexil ftalato (DEHP)<sup>7</sup> son riesgos sólo objetivables en donantes muy repetidores y sobre los que actualmente existe escasa evidencia. Como conclusión, en mi opinión, los problemas más frecuentes en la donación de aféresis son los relacionados con la hipocalcemia derivados del uso de citrato como anticoagulante, pero son habitualmente leves y bien tolerados por los donantes. El segundo incidente más frecuente, pero probablemente el más importante en la donación de aféresis, es el relacionado con los problemas en el acceso venoso y hematomas. Sin embargo, cuando la donación de aféresis se realiza siguiendo los procedimientos técnicos establecidos y supervisado por personal de enfermería bien entrenado en estas técnicas, es un procedimiento seguro para los donantes.

#### Bibliografía

1. Bueno JL, García F, Castro E, Barea L, González R. A randomized crossover trial comparing three plateletpheresis machines. *Transfusion*. 2005; 45 (8): 1373-1381.
2. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion*. 1999; 39 (3): 282-288. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39399219285.x
3. Despotis GJ, Goodnough LT, Dynis M, Baorto D, Spitznagel E. Adverse events in platelet apheresis donors: A multivariate analysis in a hospital-based program. *Vox Sang*. 1999; 77 (1): 24-32. doi: 10.1159/000031070
4. Yuan S, Ziman A, Smeltzer B, Lu Q, Goldfinger D. Moderate and severe adverse events associated with apheresis donations: incidences and risk factors. *Transfusion*. 2010; 50 (2): 478-486. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02443.x
5. Wiltbank TB, Giordano GF. The safety profile of automated collections: An analysis of more than 1 million collections. *Transfusion*. 2007; 47 (6): 1002-1005. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01224.x
6. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apher*. 2006; 21 (2): 132-141. doi: 10.1002/jca.20039.
7. Bueno JL, Castro E, García F, Barea L, González R. Hematomas in multicomponent apheresis: Searching for related factors. *Transfusion*. 2006; 46 (12): 2184-2191.
8. Castro E, Bueno JL, Barea L, Gonzalez R. Hemoglobin losses due to plateletpheresis. *Transfusion*. 1999; 39 (7): 790. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39070790.x
9. Sampson J, De Korte D. DEHP-plasticised PVC: relevance to blood services. *Transfus Med*. 2011; 21 (2): 73-83. doi: 10.1111/j.1365-3148.2010.01056.x

#### Eventos adversos a la donación de sangre total

Dr. Raúl Palomino Morales

Laboratorio Central, Instituto Nacional de Perinatología, SSA.

La donación de sangre total se ha convertido en un procedimiento muy seguro; no obstante, el proceso no es inocuo al 100%, previos estudios han evaluado los eventos adversos a la donación (EAD) y sus distintas variantes, basados en la observación durante el mismo procedimiento y basados en los autorreportes de los donadores posteriores al evento. Actualmente, la información que ofrece la hemovigilancia (HV) es una importante herramienta para la monitorización del impacto en la modificación de los procesos de la donación; ya que el análisis de los EAD, también propician la oportunidad para diseñar un nuevo proceso de la donación que prediga la probabilidad de presentarse dichos eventos o con las respectivas medidas preventivas y/o correctivas para minimizarlos. Los EAD son una respuesta nociva e inesperada, de aparición inmediata o tardía o incidente, ocurridos en el donante (complicación) relacionados con la extracción que ocasiona síntomas, anomalías o condiciones temporales o per-

manentes de diversos grados de severidad. Se han notificado como EAD inmediatas las que ocurren antes de que el donante abandone el centro, entre los cuales tenemos a las reacciones vasovagales como las más frecuentes y problemas con la venopunción, de los cuales los hematomas se presentan de forma más frecuente, la lesión arterial, el daño al nervio y reacciones alérgicas al óxido de etileno son muy raras pero cuando se reconocen se tratan con urgencia. Dentro de los EAD tardíos, tenemos aquellos que se presentan en los primeros 15 minutos posterior al acto de la donación o cuando el donador ya abandonó el centro, entre ellas podemos mencionar: las reacciones vasovagales, nuevamente los problemas con la venopunción, la depleción de hierro, trombocitopenia, disminución de los leucocitos e inmunoglobulinas. La International Society of Blood Transfusion and European Hemovigilance Network ISBT/EHN mostró interés por promover la estandarización para la colección y presentación de los EAD. En febrero del 2008, la definición de las categorías fue validada por un grupo internacional de expertos en las complicaciones a la donación de 50 países y actualizadas en el 2013. Clasificación por categoría A Complicaciones con síntomas locales B Complicaciones con síntomas generales (reacción vasovagal) C Complicaciones relacionados con la aféresis D Reacciones Alérgicas E Otras Reacciones graves. A Complicaciones con síntomas locales: A1 Extravasación de sangre: hematoma, punción arterial, sangrado tardío. A2 caracterizadas fundamentalmente por dolor: irritación de nervio, lesión directa del nervio, lesión del tendón, dolor del brazo. A3 caracterizadas fundamentalmente por infección/inflamación localizada: tromboflebitis, celulitis. A4 lesiones vasculares mayores: trombosis venosa profunda, fistula arteriovenosa, síndrome compartimental. B Complicaciones con síntomas generales (reacción vasovagal): • Sin pérdida de conciencia. • Con pérdida de conciencia (< 60 seg). • Con lesión/sin lesión. • En el área de donación/fuera del área de donación. C complicaciones relacionadas con la Aféresis: • Reacciones al citrato. • Hemólisis. • Embolismo gaseoso. • Infiltración D reacciones alérgicas: • Alergia local. • Alergia generalizada (anafilaxia). E otras reacciones graves: • Síntomas cardíacos agudos. • Infarto de miocardio. • Isquemia transitoria. • Accidente cerebrovascular. • Muerte. Dichos EAD pueden esperarse con una frecuencia del 1% en todo tipo de donación, 2/3 corresponden a reacciones vasovagales y 1/3 a las lesiones locales por inserción de la aguja. Han sido varios los investigadores interesados en reportar la frecuencia de los EAD alrededor del mundo, entre los cuales, el grupo de Newman y col. encontraron que la frecuencia de las EAD por cada 100,000 donaciones ha sido de 2,100 reacciones vasovagales, 324 hematomas, 16 daños al nervio, de los cuales cinco fueron serios. Tres semanas posteriores a la donación una o más complicaciones de todos los grados de severidad han ocurrido en 36% de los donadores. Experiencia en México. Entre los principales bancos de sangre de nuestro país se encuentran los del IMSS, ubicados en los Centros Médicos Nacionales: el B.C.S «Siglo XXI» y el B.C.S. «La Raza», ambos reciben 130,000 unidades de sangre total y 10,000 unidades de aféresis cada año, lo que representa el 12% de las donaciones a nivel nacional. Con respecto a la clasificación de los EAD, se cuenta con un reporte de 23,237 donaciones durante 1998, presentándose sólo en el 2.03%. El 1.96% fueron leves-moderadas y el 0.10% fueron graves. En el 2008 se realizaron 71,969 donaciones, con el 3.01% de EAD, leves-moderadas 2.94% y graves 0.07%. El Banco de Sangre, del INCAN, capta cerca de 10,000 hemocomponentes al año; de los cuales 1,500 corresponden a donaciones por aféresis. En el 2010 se reportan 2,000 presentándose EAD sólo en el 3.8%; el 68.3% clasificadas como leves y el 26.1% como moderadas. No se reportaron EAD graves. En la literatura se notifica que de 2 a 6% de los donadores experimentarán algún tipo de EAD, clasificados en sus diversos grados; los países desarrollados se han preocupado por investigar datos estadísticos al respecto de dichos eventos adversos; no obstante, resulta interesante que estas investigaciones no planteen un seguimiento prospectivo y se limitan a la identificación de los EAD inmediatos.

## TACO and TRALI, how to identify one of them

Marisa B Marques

Professor, Department of Pathology. The University of Alabama at Birmingham (UAB).

TRALI and TACO are the most deadly complications from transfusion according to the FDA. Unfortunately, these reactions have very similar clinical presentations and may be confused with the patient's underlying condition or with each other. Thus, a high-level of suspicion, close monitoring of the patient during and post-transfusion is imperative, and awareness of how to diagnose and treat them is imperative. Almost 25 years ago, the North American-European Consensus Conference published a definition of acute lung injury. In 2004 and 2005, TRALI was defined as new onset of acute lung injury within six hours of transfusion with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $\leq 300 \text{ mmHg}$  or oxygen saturation  $\leq 90\%$  on room air, and bilateral infiltrates on chest radiograph in the absence of left atrial hypertension. In most patients, TRALI is caused by antibodies to HLA or neutrophil antigens (HNA) in the transfused blood component that recognize antigen(s) in the patient's leukocytes. TRALI follows a two-hit model in which neutrophils are primed and sequestered in the lungs due to the patient's underlying condition, followed by their activation with the infusion of the antibodies or biologic response modifiers (i.e., cytokines and lipids accumulated in the blood product). Although TRALI is recognized by its respiratory symptomatology, leukocytes also accumulate in other organs such as central nervous system and liver, likely contributing to the morbidity and mortality of this reaction. Since plasma from females was implicated in the initial cases of TRALI, currently transfused plasma in the United States comes from male donors. Nowadays, the greatest risk of TRALI is from RBCs and platelet products. TRALI is a diagnosis of exclusion, for it is clinically indistinguishable from other causes of respiratory distress such as TACO. Thus, when patients develop sudden dyspnea and hypoxia during or within six hours of a transfusion, the possibility of TRALI must be entertained. Although fever is also common, it may not happen initially. In addition to the laboratory workup to exclude hemolysis, a complete blood count may show acute neutropenia, which is a useful marker of TRALI. A chest radiograph supports the diagnosis of TRALI with newly developed bilateral pulmonary infiltrates, but that can also be seen in TACO and other causes of acute lung injury. Treatment of TRALI consists of respiratory support and pressors. Although some patients receive corticosteroids, they have not been proven to be beneficial, and diuretics are not indicated. Mortality rates range from 5 to 25% and with vigorous respiratory support, 80% of patients recover within 48-96 hours. Confirmation of TRALI occurs when anti-HLA or anti-HNA in the donor's serum matches the phenotype of the patient. Any donor implicated in a case of TRALI should be indefinitely deferred. The true morbidity and mortality rates of TACO are unknown due to its uncertain prevalence. However, TACO is now the second leading cause of transfusion-associated fatality in the United States, perhaps because physicians have become more aware of its life-threatening potential. In contrast to TRALI which is difficult to prevent, except by minimizing transfusions and avoiding donors with HLA and HNA antibodies, TACO is conceivably fully preventable. Physicians should identify transfusion recipients who are unable to effectively process the volume challenge and either avoids it altogether, prescribe the smallest possible number of units, and/or ensure a slow infusion rate. The risk of TACO increases with age and the number of units transfused, especially in patients with congestive heart failure, chronic pulmonary disease, anemia, or receiving plasma products. TACO should be suspected when the patient develops new or exacerbation of respiratory distress, evidence of left/right heart failure, elevated central venous pressure, and pulmonary edema. These signs and symptoms usually present within two hours of the transfusion onset but may take up to six hours to manifest. It is often difficult to distinguish TACO from TRALI, although hypertension, and not hypotension, is expected. If available, a high brain-natriuretic peptide (BNP) or pro-BNP may also help diagnose TACO. In addition to slow infusion rates and close monitoring for the development of symptoms, concurrent infusion of other fluids should be avoided. Furthermore, peri-transfusion diuretics can considerably decrease the risk of TACO.

## SIMPOSIO 9. EL HIERRO EN LA MEDICINA TRANSFUSIONAL

### Complicaciones de déficit de hierro en donadores

Erika Maricela Gil García

Ciudad de México, IMSS, Banco Central de Sangre, CMN SXXI.

La deficiencia de hierro, con o sin anemia es muy frecuente, se estima que aproximadamente más de 2 billones de personas a nivel mundial la padecen, por lo que es considerada en la actualidad un problema de salud pública por la OMS. Considerada por décadas como una patología de países con presencia de desnutrición; sin embargo hoy en día cambios en el estilo de vida, enfermedades sistémicas, así como auto-medición como ingesta crónica de AINES y/o de inhibidores de bomba de protones, condicionan que esta patología se presente en todos los estratos sociales, con especial énfasis entre la tercera y quinta década de la vida, población particularmente de interés, pues son los que con mayor frecuencia acuden a donar y tienden a presentar mayor fidelización a la donación altruista. Clínicamente existen datos que nos orientan a la deficiencia de hierro; sin embargo, la mayoría de los casos sólo se identifican en paraclinicos: microcitosis con hipocromía con hemoglobina y hematocrito normal, así como una trombocitosis reactiva ( $> 450 \times 10^11$  plaquetas/L). En antaño estos hallazgos prácticamente nos llevaban a definir una clara deficiencia de hierro, hoy en día tras el descubrimiento del eje hepcidina/ferroportina. Tras el enfoque del metabolismo del hierro a nivel celular, el reto del clínico que evalúa donadores de sangre e identifica microcitosis con hipocromía sin anemia es definir, si está apto para la donación y sólo con identificar la etiología por la cual están bajas dichas reservas puede corregirse con tratamiento de hierro postdonación, o bien está ante una enfermedad sistémica que no permite una eritropoyesis eficaz y por lo tanto no podrá recuperarse ni aun aportando el hierro postdonación. Se han asociado complicaciones postdonación tempranas al donador que tiene deficiencia de hierro (menor de siete días postdonación) como es «pica» y en donadores de repetición a lo largo del tiempo (más de dos años), síndrome de piernas inquietas durante el sueño. Para evitar dichas complicaciones deberá establecerse etiología de este déficit, dar tratamiento a la causa que lo desencadenó y establecer la mejor alternativa de reemplazo de hierro ya sea con hierro oral o bien intravenoso, lo que debe quedar claro es que no todo donante con microcitosis e hipocromía es candidato a recibir hierro. **Deficiencia de hierro, prevalencia y etiología.** Una de las principales causas para no aceptar a un donador es una cifra baja de hemoglobina y hematocrito; sin embargo la reserva de hierro en el donador en ocasiones no es valorada, permitiendo así que se realice la extracción de 500 mL de sangre total y precipitando que el donador se vea afectado en su recuperación postdonación. Tomando en cuenta que la deficiencia de hierro es mucho más frecuente de lo que se cree, un claro ejemplo de ello lo reportan diferentes publicaciones en países desarrollados donde reportan una prevalencia de 4.5 hasta 18% en la población, esto muestra que se trata de un problema no sólo de países subdesarrollados en donde se atribuían a estas dos entidades: 1) desnutrición y; 2) altos requerimientos de aporte de hierro (niños y/o adolescentes en crecimiento y desarrollo, así como mujeres en embarazo y lactancia). Para identificar deficiencia de hierro se deberá interrogar de manera dirigida sobre los factores que contribuyen a ésta: 1. Dieta con bajo aporte (vegetariano), 2. Incremento en pérdidas (gastritis crónica, angiodisplasia en tubo digestivo en especial ileon, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hematuria crónica secundaria a litiasis, metromenorrhagia, miomatosis uterina, enfermedad de Von Willebrand en especial tipo 1, enfermedad hemorroidal con hemorragia crónica, esquistosomiasis, fisuras anales, lesión valvular cardiaca, ingesta crónica AINES, síndrome de Munchausen, donación de repetición sin respetar tiempo permitido para donación etc.). 3. Problemas de absorción (ingesta crónica de inhibidores de bomba de protones, enfermedad inflamatoria crónica, resección gástrica o Bypass gástrico). **Metabolismo del hierro.** El hierro es un micronutriente esencial para la vida, primordialmente en

la producción de eritrocitos, los cuales permiten una adecuada perfusión tisular de oxígeno, pero la justificación de darle a este metal tal importancia estriba en que un adulto produce 30 trillones de eritrocitos, por lo que el hierro necesario es del 85% para que esto suceda; en el día a día, necesitamos 200 billones de eritrocitos para garantizar una adecuada perfusión tisular, traduciendo 2.4 millones por segundo. Para garantizar esto, se debe contar con un aporte de 20 a 25 mg de hierro a los precursores eritroides (4 g en hombres y 3 g en mujeres). El péptido responsable de la absorción de hierro es la hepcidina, ésta controla la entrada de hierro en el plasma a través de la proteína de membrana basal entérica ferroportina. La ferroportina permite la entrada de hierro en el torrente sanguíneo y permite que el hierro depurado después del recambio de eritrocitos se libere de los macrófagos. La hepcidina causa la internalización y la proteólisis de la ferroportina, que inhibe la absorción de hierro del intestino e inhibe la liberación de hierro de los macrófagos. Los niveles elevados de hepcidina se asocian con una menor absorción de hierro y una menor liberación de hierro por parte de los macrófagos en el sistema reticuloendotelial. La síntesis de hepcidina está regulada por cuatro vías: 1) regulación del hierro por incremento en la saturación de transferrina favorece un aumento en la producción de hepcidina; 2) regulación eritroide donde la anemia conduce a una disminución de la hepcidina; 3) regulación inflamatoria donde IL-6 elevada conduce a hepcidina aumentada, y 4) regulación hipoxica donde ésta conduce a una disminución de la hepcidina. Además de la regulación de la absorción de hierro por la hepcidina, la homeostasis del hierro está regulada a nivel celular. Esto se logra principalmente a través de la regulación de la transcripción y traducción de dos proteínas, ferritina y transferrina. La ferritina es la principal molécula de almacenamiento de hierro y la transferrina permite el transporte de hierro desde el intestino a la médula, el músculo, el sistema reticuloendotelial y el hepatocito. Este eje funciona al detectar las células deficientes de hierro, se reprime la traducción de ferritina y se aumenta la traducción de transferrina. Lo opuesto ocurre cuando la célula está saturada de hierro. Esto se logra mediante la unión de proteínas de respuesta de hierro, que actúan como factores de transcripción de los elementos de respuesta de hierro que se encuentran en el ADN nuclear. **Síntomas de deficiencia de hierro.** Se estima que en cada donación de sangre se pierden de 213 a 236 mg de hierro. En el estudio RISE, Cable y cols. ( $n = 2,425$  donantes de glóbulos rojos) demostraron que, entre los donantes frecuentes, el 66.1% de las mujeres y el 48.7% de los hombres tenían eritropoyesis secundaria a deficiente en hierro (valor  $\log > 2.07$  [receptor soluble de la ferritina/ferritina]). Los síntomas incluyen fatiga, disminución del rendimiento físico y laboral, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, cambios cognitivos y antojo de hielo o tierra húmeda (pica). Piel seca, cabello quebradizo, alteraciones gastrointestinales, pero particularmente hoy en día se ha dado énfasis al síndrome de piernas inquietas durante el sueño, por lo que particularmente debe hacerse un interrogatorio dirigido en los donantes en quienes se encuentren como parámetros bioquímicos microcitosis con hipocromía. **Tratamiento en la deficiencia de hierro.** Tradicionalmente, el reemplazo de hierro se recomienda como sulfato ferroso oral 325 mg tres veces al día. Datos recientes sugieren que esto puede ser incorrecto, por lo que quien selecciona al donador de sangre tiene doble responsabilidad, tanto garantizar el adecuado estado del donador, así como proporcionar un hemocomponente de calidad para el paciente. En recientes publicaciones, se analizó la cinética de hierro con terapia de reemplazo del mimo, mostrando que, en los pacientes que recibieron hierro tres veces al día, disminuyó la absorción debido a la elevación de los niveles de hepcidina. El estudio, por lo tanto, concluyó que una dosis diaria cada tercer día tiene mejores resultados en la absorción del mismo. Con base en estos estudios, se debe preferir la administración de sulfato ferroso en días alternos a los del régimen tradicional tres veces al día. Además, debido a que el reemplazo oral de hierro se acompaña de múltiples efectos secundarios como estreñimiento y molestias gastrointestinales, se debe preferir la administración de días alternos, ya que se tolera mucho mejor.

## Conclusiones

Es importantísimo no perder de vista la hemovigilancia, que inicia desde la selección del donador, por lo que deberán implementarse estrategias para conocer el estado de hierro en el que se encuentra el donante, conocer el estado de hierro postdonación, en particular en donadores de repetición regular, mujeres jóvenes, premenopásicas, vegetarianos, ingesta crónica de inhibidores de bomba de protones, así como monitorear el efecto del tratamiento de sustitución que recibieron y definir si es adecuado reemplazo oral o bien, en casos extremos, el suministro parenteral.

## Bibliografía

1. Rigas AS, Pedersen OB, Magnussen K, Erikstrup C, Ullum H. Iron deficiency among blood donors: experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfus Med*. 2017; 10: 1-5.
2. Amrein K, Valentín A, Lanzer G, Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation A comprehensive review. *Blood Rev*. 2012; 26 (1): 33-42.
3. Spencer B. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? *Curr Opin Hematol*. 2013; 20 (6): 533-539.
4. Smith GA, Fisher SA, Doree C, Di Angelantonio E, Roberts DJ. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD009532.
5. Niittymäki P, Arvas M, Lario A, Mattila P, Ihalainen J, Syrijälä M et al. Retrospective analysis of capillary hemoglobin recovery in nearly 1 200 000 blood donor returns. 2017; 1 (14): 961-967.
6. Carlos AM, Souza BM, Souza RA, Resende GA, Pereira GA, Moraes-Souza H. Causes of microcytic anaemia and evaluation of conventional laboratory parameters in the differentiation of erythrocytic microcytosis in blood donors candidates. *Hematology* 2018; 1-7.
7. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol*. 2018; 5: 590-603.
8. Mast AE. Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfus Med Rev*. 2014; 28 (1): 18-22.

## Sobrecarga de hierro en el paciente pediátrico

Dra. lo Daiela Castillo Martínez  
Hospital Infantil de México «Federico Gómez», SSA.

## Introducción

Las transfusiones de forma crónica, se utilizan para diversas enfermedades hematológicas con el fin de mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida. En los pacientes con talasemia se usa para mejorar la anemia grave y suprimir la eritropoyesis ineficaz; también son parte importante en el tratamiento de la anemia de células falciformes para prevenir complicaciones en sistema nervioso central. Otras enfermedades con requerimientos transfusionales elevados pueden ser los síndromes de falla medular, las anemias aplásicas idiopáticas y las anemias hemolíticas hereditarias,<sup>1</sup> ya que los niños requieren un nivel de hemoglobina adecuado para su crecimiento y desarrollo.

## Toxicidad por hierro

El hierro es esencial para muchas funciones fisiológicas, en especial aquellas implicadas en el metabolismo energético; sin embargo, el hierro libre es tóxico, por lo que suele estar unido a proteínas plasmáticas como la transferrina para su transporte a los tejidos. Cuando hay un exceso de hierro, la transferrina se satura y el hierro en exceso entra a las células provocando un daño oxidativo. La homeostasis del hierro en humanos depende sobre todo de la absorción intestinal debido a que no tenemos un mecanismo de excreción de hierro. Diariamente se absorbe aproximadamente 1 mg de hierro elemental para mantener la eritropoyesis y el

resto de las funciones metabólicas, de la misma manera se excreta esta cantidad manteniendo un ciclo cerrado. Los esquemas de transfusiones crónicas para un niño se calculan de 10-15 mL/kg de paquete globular cada 3-5 semanas. Se estima que 100 mL de un paquete globular con un hematocrito de 100% contiene 108 mg de hierro, lo que equivale a 35-100 veces el requerimiento diario, por lo cual la sobrecarga de hierro secundaria a transfusión se presenta a edades tempranas.<sup>2</sup> La terapia transfusional crónica lleva a una acumulación progresiva de hierro en ausencia de quelación debido a que el hierro contenido en los eritrocitos transfundidos no puede excretarse de forma adecuada. Estudios de cohorte en niños mayores de dos años dependientes de transfusión, demuestran una sobrecarga de hierro grave estimada por el valor sérico de ferritina y la concentración hepática de hierro.<sup>3</sup> Los órganos mayormente afectados por este daño oxidativo son el corazón, el hígado y el sistema endocrino. La toxicidad a nivel cardíaco es la principal causa de muerte asociada con sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia mayor.<sup>4</sup> La toxicidad a nivel hepático incluye inflamación, fibrosis y/o cirrosis, por lo que es vital vacunar a los pacientes contra hepatitis A y B y evitar alcohol o sustancias hepatotóxicas. Las principales alteraciones endocrinas observadas en estos pacientes son retraso en el crecimiento, deficiencia de hormona del crecimiento, pubertad retrasada, hipogonadismo hipogonadotrópico, diabetes mellitus, osteopenia, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.<sup>5</sup>

#### Evaluación de la sobrecarga de hierro

Existen varias formas de evaluar la cantidad de hierro en el cuerpo, la determinación de ferritina en suero es la más fácil y barata. La ferritina correlaciona con la cantidad de hierro almacenada en el cuerpo en pacientes que reciben transfusiones crónicas; sin embargo, también puede elevarse en estados inflamatorios o infecciones limitando su especificidad, tal es el caso de la anemia de células falciformes en donde la ferritina no correlaciona completamente con la cantidad de hierro almacenado.<sup>6</sup> Antes del desarrollo de técnicas no invasivas como la resonancia magnética, la determinación de hierro a nivel hepático mediante biopsia era el estándar de oro para correlacionar la sobrecarga de hierro en pacientes con transfusiones crónicas. Niveles mayores de 15 mg de hierro/gramo de peso seco de hígado se asocian a una morbilidad y mortalidad incrementada. Por medio de la biopsia se puede examinar el estado del tejido, determinar lesiones directas o infecciones como la hepatitis C; sin embargo, es un procedimiento invasivo por lo que las técnicas de imagen lo han ido substituyendo.<sup>7</sup> Actualmente la resonancia magnética nuclear es el mejor estudio no invasivo para correlacionar la cantidad de hierro almacenado a nivel hepático y cardíaco. La presencia de hierro en los hepatocitos o en los cardiomiositos causa que el tejido se oscurezca más rápidamente en la resonancia comparado con tejido normal. La secuencia T2 a nivel cardíaco puede predecir la enfermedad cardíaca, por lo cual la intensificación de la terapia de quelación estaría indicada. En niños con talasemia mayor es poco común que se encuentren secuencias T2 alteradas en la primera década de la vida; sin embargo, se ha reportado aumento de la sobrecarga de hierro a nivel cardíaco en 36% de los pacientes entre 15 y 19 años.<sup>8</sup> Se recomienda realizar la monitorización alrededor de los 10 años. Los niños con anemia de células falciformes presentan menor sobrecarga de hierro, por lo que se aconseja posponer la evaluación después de los 10 años,<sup>9</sup> pero los niños con aplasia pura de serie roja congénita requieren esta evaluación a los cinco años.<sup>10</sup> La resonancia magnética también puede usarse para determinar la cantidad de hierro en otros órganos endocrinos como el páncreas o la glándula pituitaria, sin embargo, no hay valores estandarizados.

#### Metas de la quelación de hierro

El objetivo de la terapia de quelación es limitar la sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones crónicas y remover el exceso de hierro acumulado en el cuerpo con el fin de prevenir o revertir el daño oxida-

tivo a órganos blanco.<sup>11</sup> En los niños se debe lograr un balance entre los efectos secundarios de la quelación en el crecimiento y desarrollo y evitar el daño oxidativo.<sup>12</sup> Para tener un adecuado balance de hierro (0.4-0.5 mg/kg/día de excreción de hierro en un paciente con transfusiones crónicas), se debe acceder a dos compartimientos de hierro: 1) el intracelular derivado del catabolismo lisosomal de la ferritina y 2) el derivado del catabolismo de eritrocitos por los macrófagos.<sup>13</sup> La quelación se recomienda en niños mayores de dos años, con más de un año de transfusiones crónicas y/o cuando la ferritina sérica es mayor a 1,000 ng/mL. Los valores deseados con terapia de quelación son: una ferritina 500-1,500 ng/mL, una concentración de hierro hepática 2-7 mg/g peso seco y una resonancia magnética con T2 cardíaco mayor a 20 ms. Para el seguimiento de los pacientes, se recomienda llevar un registro de todas las transfusiones recibidas, tomar niveles de ferritina cada tres meses y realizar resonancia magnética anual.<sup>14</sup> Existen varios quelantes aprobados por la FDA con diferentes propiedades: Deferoxamina: fue el único quelante utilizado durante más de 30 años, tiene pobre biodisponibilidad oral y vida media corta por lo que se recomienda su uso en infusión continua de 8-12 horas a 25-40 mg/kg subcutáneo o intravenoso. Se han usado dosis de 50-60 mg/kg/d en infusión de 24 horas en pacientes con alta toxicidad cardíaca. Sus principales efectos adversos son dosis dependientes y son audiológicos, oftalmológicos, neurotóxicos y falla en el crecimiento, por lo cual no se recomienda en pacientes menores de tres años.<sup>15</sup> Deferiprona: tiene buena biodisponibilidad oral pero vida media corta. La dosis recomendada es de 75-100 mg/kg/d dividida en tres dosis. Este quelante es particularmente efectivo para remover el hierro a nivel cardíaco.<sup>16</sup> Sus efectos adversos incluyen neutropenia y agranulocitosis sobre todo en pacientes con falla medular además de artralgias y alteraciones gastrointestinales. Deferasirox: tiene buena biodisponibilidad oral y con vida media más larga, se administra una vez al día en ayuno. La dosis recomendada es de 20-40 mg/kg/d y su efectividad se compara igual que la deferoxamina. Sus efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales, ototoxicidad y nefrotoxicidad, menos comunes en niños que en adultos.<sup>17</sup> Este quelante puede usarse en niños a partir de los dos años de edad. En nuestro país es actualmente el tratamiento de elección.

#### Conclusiones

La terapia transfusional crónica en niños con enfermedades hematológicas ha aumentado su sobrevida y mejorado su calidad de vida; sin embargo, la sobrecarga de hierro es un efecto no deseado que aumenta la morbilidad en estos pacientes. Los pacientes pediátricos tienen un requerimiento más alto transfusional debido a su rápido crecimiento y desarrollo, por lo que es importante lograr un balance entre los riesgos de sobrequelación y toxicidad por medicamento versus la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones. En estos pacientes, es muy importante involucrar al paciente y al familiar para lograr una buena adherencia y mejorar la quelación,<sup>18</sup> ya que el éxito de la misma depende en gran parte del apego al tratamiento.

#### Bibliografía

- Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60 (6): 1393-1406.
- Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol.* 2014; 165 (6): 745-755.
- Kattamis C, Kilinc Y, Fattoum S, Ferster A, Gallisai D, Maggio A et al. Deferasirox (Exjade®, ICL670) demonstrates iron chelating efficacy related to transfusional iron intake in pediatric patients. *Blood.* 2005; 106 (11): 2692.
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood.* 2004; 104 (1): 34-39.
- Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in

- thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol.* 2006; 135 (4): 574-582.
6. Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, Alvarez O, Nagasubramanian R, Sarnaik S et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. *Am J Hematol.* 2012; 87 (2): 221-223.
  7. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 2000; 343 (5): 327-331.
  8. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14 (3): 183-190.
  9. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 2004; 103 (5): 1934-1936.
  10. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol.* 2009; 84 (11): 729-732.
  11. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010; 148 (3): 466-475.
  12. Kwiatkowski JL. Oral iron chelators. *Pediatr Clin North Am.* 2008; 55 (2): 461-482.
  13. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001: 47-61.
  14. Musallam KM, Angastimiotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2013; 130 (2): 64-73.
  15. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 2000; 95 (4): 1229-1236.
  16. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood.* 2006; 107 (9): 3733-3737.
  17. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 2011; 118 (4): 884-893.
  18. Mednick LM, Braunstein J, Neufeld E. Oral chelation: should it be used with young children? *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55 (4): 603-605.

## SIMPOSIO 10. CONTROVERSIAS EN LA SELECCIÓN DEL DONADOR

### Criterios de selección del donador que está bajo tratamiento médico o esquema de inmunización

Sandra Karol Montoya Parra

Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional La Raza. IMSS

Comprendiendo la importancia que tiene el uso de la sangre y sus componentes sanguíneos, es necesario que se lleve a cabo una buena realización de las diferentes técnicas para la selección del donador, brindando seguridad al donante y al receptor en cualquier momento de los procesos (donación o transfusión), disminuyendo al máximo el riesgo de presentar efectos adversos. Muchas de las personas que asisten a diario a los bancos de sangre a realizar una donación son pacientes en tratamiento de enfermedades muy comunes en nuestro país como hipertensión arterial, diabetes mellitus, alergias, asma, trastornos metabólicos, psiquiátricos y otras patologías crónicas que necesitan el uso continuo o de forma ocasional de medicamentos prescritos y no prescritos. Uno de los requisitos que tienen los donantes de sangre es completar un cuestionario en el que se solicita, entre otras cosas, referir ingesta de ciertos medicamentos de uso común como el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, no se explora el uso de otro tipo

de medicamentos, para los cuales debería postergarse la donación o diferir de manera permanente, dado que existe el riesgo de aparición de reacciones adversas y de hipersensibilidad en los receptores de los hemocomponentes. El contar con información referente y actualizada puede facilitar la evaluación y selección de donantes, permitirá establecer criterios de diferimiento adecuados, evitando así que la donación sea postergada o que haya pérdida de un gran número de donadores, con lo cual se contribuye a mejorar la seguridad y la disponibilidad de sangre. La mayoría de los bancos de sangre no difiere a los donantes por su medicación, excepto después del uso de fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria y teratogénicos. Si se definen los períodos de diferimiento detallados, a menudo no se basan en la farmacocinética del medicamento específico. Debido a que las políticas sobre el uso de medicamentos difieren marcadamente entre países, lo que conlleva a una pronunciada diferencia en las tasas de diferimiento o rechazo. Se recomienda el empleo de las directrices europeas y las directrices de la Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre (AABB), que son las más ampliamente utilizadas en los EUA, basadas en las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA). En este marco, el presente trabajo tiene como objetivo describir las características que se deben tomar en cuenta para establecer los criterios de selección y diferimiento de donadores que estén bajo tratamiento médico o esquema de vacunación.

### Donador bajo tratamiento médico

Para establecer criterios de selección del donador que está bajo tratamiento se deben tomar en cuenta los factores que puedan afectar la capacidad de un individuo de donar sangre como: la entidad nosológica que afecta al donador, ya que de la patología dependerá el diferimiento temporal o permanente independientemente de que se encuentre o no en tratamiento farmacológico; tipo de transfusión en la que se usará el hemocomponente por razones prácticas, los hemocomponentes pueden clasificarse en los que contienen menos de 50 mL/U de plasma (concentrados de glóbulos rojos) y los que contienen más de 50 mL/U de plasma de donante único, plasma fresco congelado (PFC), concentrados de plaquetas (PC) o aféresis plaquetarias. La concentración de la droga en el plasma del donante depende del tiempo de ingesta, dosis, vía de aplicación, preparación del fármaco y características farmacológicas, ya que difieren ampliamente según la estructura y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Uno de los factores que no dependen del donador pero sí del receptor es la presencia de cualquier metabolito de fármaco activo que el receptor esté tomando que pueda interactuar con trazas de medicamentos en el hemocomponente infundido.

Tomando en cuenta que hay fármacos que tienen el potencial de reducir la calidad del producto sanguíneo o causar efectos adversos en el receptor, se pueden establecer períodos de diferimiento. Dichos períodos se pueden establecer con base en la fórmula propuesta por Christian D.K. Becker, la cual ayuda a calcular el tiempo de espera para la donación de sangre después de la última dosis del medicamento. La aplicación de dicha fórmula nos permite tener el criterio de rechazar o aceptar después de un tiempo de espera.

### Esquema de vacunación

Las vacunas representan un hito fundamental en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, con repercusión excepcional en la salud mundial. El adulto tiene exposición a ciertos riesgos diferentes a los del menor, particularmente los riesgos laborales y los que derivan de la actividad sexual; esto y otras razones propician que ciertas enfermedades prevenibles por vacunación sean en realidad propias del adulto. El valor de las vacunas es incuestionable; sin embargo, hay situaciones en donde la aplicación de vacunas puede tener consecuencias debido a que son productos biológicos que contienen uno o varios antígenos (microorganismos atenuados, inactivados o sus fracciones) que se administran con el objetivo de producir un estímulo

inmunitario específico. El conocimiento del esquema de vacunación en el adulto, tipos de vacunas (vivas atenuadas, inactivas o inertes, recombinantes, toxoides e inmunoglobulinas), componentes de los productos biológicos (antígenos, excipientes, conservadores antibióticos, estabilizantes, adyuvantes e inactivantes), los factores que influyen en la respuesta inmunitaria como: naturaleza y dosis del antígeno administrado, modo de administración de la vacuna, utilización o no de un adyuvante, utilización o no de una proteína transportadora (*carrier*), edad, estado nutricional, condición del huésped y los datos preclínicos sobre seguridad de las vacunas nos permitirán establecer los criterios de selección del donador. Los datos preclínicos sobre la seguridad de las vacunas no sólo nos ayuda a prevenir el riesgo de causar daño al receptor a través de algún hemocomponente, sino que podemos evitar que se emitan resultados falsos positivos como en el caso de la vacuna contra influenza, que después de la vacunación se han observado resultados falsos positivos en pruebas serológicas utilizando el método de ELISA para detectar anticuerpos contra HIV1, hepatitis C y especialmente HTLV1, hepatitis B (la presencia antígeno de superficie de hepatitis B positivo 18 días después de la vacunación resulta en el rechazo de la sangre donada y el aplazamiento permanente de la donación adicional), fiebre amarilla (puede inducir falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavovirus como dengue o la encefalitis japonesa).

#### Conclusiones

El proporcionar información detallada acerca de los efectos que pueden ocasionar aplicación de vacunas y la ingesta de ciertos fármacos tanto en el donador como en el receptor contribuyen a una buena práctica de selección del donante, a la obtención de sangre segura y, lo más importante, a la educación del donador para que comparta su experiencia con otras personas a nivel individual o colectivo, con el objetivo de captar nuevos donadores y mantener su compromiso de apoyar a salvar vidas que requieren el beneficio de la transfusión.

### SIMPOSIO 11. ENFERMERÍA EN LA MEDICINA TRANSFUSIONAL

#### Participación de la enfermera en la hemovigilancia

Margarita Téllez Morales

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

El término de hemovigilancia se deriva de la palabra griega «άιμα», sangre, y del latín «*vigilantia*», vigilancia. Es definida como el conjunto de procedimientos de vigilancia que cubren toda la cadena transfusional desde la colección de la sangre y sus componentes hasta el seguimiento de sus destinatarios. La hemovigilancia aparece por el surgimiento y repunte de las infecciones virales transmitidas vía hematólica como el VIH en los años 1994-1995 en el continente europeo; específicamente en Francia, se implementó el primer sistema de monitoreo por los comités de trasfusión de sangre y el establecimiento de un sistema de vigilancia nacional. Para 1996 en el Reino Unido, nace el esquema SHOT (*Serious Hazards of Transfusion*), un esquema de hemovigilancia independiente que recopila y analiza información sobre los eventos adversos en la donación y reacciones en la transfusión. Este programa analiza cada uno de los reportes, determinando la causa del evento, detecta los posibles problemas, identifica los riesgos para posteriormente emitir recomendaciones para aumentar la seguridad de los pacientes y donadores y para contribuir en el proceso de mejora en la cadena transfusional. Dicha cadena contempla el escenario de donación, preparación de componentes (calidad y seguridad de los componentes), transfusión y seguimiento epidemiológico del donador. En esta cadena existe un personaje de gran importancia, cuya participación es esencial para la implementación y aplicación de la hemovigilancia: el personal de enfermería es un pilar fundamental, ya que participa en tres puntos de la cadena transfusional, éstos son durante la donación,

en la transfusión y el seguimiento epidemiológico; las dos primeras con una participación más activa, ya que, al ser la ejecutora en los procedimientos de recolección de sangre y diversos hemocomponentes y en la transfusión de los mismos, es quien detecta de manera inicial la presencia de algún evento adverso con los donares o alguna reacción transfusional con algún paciente y realiza las primeras intervenciones para evitar alguna complicación más grave. Cada una de las intervenciones iniciales están ampliamente justificadas y fundamentadas al ser un profesional ampliamente capacitado y competente, como lo establece la normativa (NOM-019, NOM-253), pero el médico es quien dirige y da indicaciones sobre la atención que ameritan dichos eventos una vez que es comunicado por el personal de enfermería. Obviamente, la comunicación con el resto del equipo de salud permitirá que, de forma conjunta, se realicen acciones para recobrar la estabilidad en la salud de donadores y pacientes. Hay que resaltar que las intervenciones de enfermería para identificación, clasificación y atención de los eventos adversos a la donación y las reacciones transfusionales deben ser registradas en un documento legal (expediente) para generar evidencia de lo ocurrido, sin omitir qué evento o reacción debe darse a conocer en un comité, y, a su vez, reportadas en un sistema de hemovigilancia; acciones establecidas como piezas fundamentales de la hemovigilancia aplicada a nivel internacional; no contar con un sistema de hemovigilancia limita los reportes sólo de forma interna en algunas unidades. Actualmente, la participación de enfermería como copartícipe de diversos programas de seguridad del paciente y calidad en los servicios de salud, (de acuerdo con lo estipulado en el Programa Internacional de Seguridad del Paciente impulsado por la OMS-OPS y en las estrategias en materia de seguridad del paciente del Programa de Calidad Efectiva en Servicios de Salud (PROCESS), la Dirección General de Calidad y Educación en Salud (DGCES), establecidas por la Secretaría de Salud en México) se enfoca en el modelo de análisis causa-raíz para estudiar los incidentes con daño a los pacientes, para identificar, registrar, evaluar, disminuir y evitar su ocurrencia. Dichas acciones no son alejadas de lo establecido como parte de la hemovigilancia.

#### Lecturas recomendadas

- Organización Panamericana de la Salud. Guía para establecer un sistema nacional de hemovigilancia. Washington, D.C.: OPS; 2017.
- Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008; 112 (7): 2617-2626.
- Mejía-Domínguez AM. Importancia clínica de la hemovigilancia. La gestión en la seguridad transfusional y la hemovigilancia. *Rev Mex Med Tran*. 2009; 2 (S1): 90-94.
- Linares-Ramírez V. Hemovigilancia: reacciones adversas a la transfusión en el Instituto Nacional de Cancerología [Tesis]. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
- Secretaría de Salud. Seguridad del paciente. Disponible en: [http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dsp-sp\\_00.html](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dsp-sp_00.html)
- Morales L. Beatriz. Seguridad del paciente: importancia de la función de los profesionales de enfermería en las transfusiones sanguíneas. San Vicente del Raspeig, Alicante: Universidad de Alicante. Disponible en: [https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/56076/1/SEGURIDAD\\_EN LAS\\_INTERVENCIONES\\_DE\\_ENFERMERIA\\_REALIZA\\_ORIENTE\\_FRUTOS\\_MARINA.pdf](https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/56076/1/SEGURIDAD_EN LAS_INTERVENCIONES_DE_ENFERMERIA_REALIZA_ORIENTE_FRUTOS_MARINA.pdf)
- Bosch-Llobet MA. Enfermería: papel clave en la seguridad transfusional a la cabecera del paciente (y II). Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 2014; 26 (1).

#### Gestión de riesgos en el proceso de transfusión

MASS Judith Ponce Gómez

IMSS, Cd. de México.

Dentro del marco de la seguridad en la atención a los pacientes y donadores, la seguridad como la ausencia de lesiones a causa de la atención sanitaria que se supone debe de ser beneficiosa, incluyendo un enfoque y un marco de referencia objetivo, riguroso y estructurado

para el diagnóstico de la organización y la determinación de las líneas de mejora hacia las cuales deben orientarse sus esfuerzos, es lo que da origen al modelo de gestión de riesgo, este modelo es un proceso estructurado, consistente y continuo implementado a través de toda la organización para identificar, evaluar, medir y reportar amenazas y oportunidades que afecten el poder alcanzar el logro de los objetivos en la cadena transfusional. Es un proceso interactivo que debe contribuir a la mejora organizacional a través del perfeccionamiento de los procesos con un enfoque estructurado para manejar la incertidumbre relativa a una amenaza, a través de una secuencia de actividades humanas que incluyen evaluación de riesgo, estrategias de desarrollo para manejarlo y mitigación del riesgo utilizando recursos gerenciales. Es un referente estratégico que identifica las áreas sobre las cuales hay que actuar y evaluar para alcanzar la seguridad transfusional. Las etapas a realizar son: 1. Conocer el contexto 2. Identificar riesgos y problemas 3. Evaluar riesgos/problemas. Priorización 4. Analizar riesgos/problemas (causas raíz) 5. Tratar los riesgos/problemas. Implementar acciones de mejora. 1. Conocer el contexto. El inicio del proceso es básico y se deben conocer los ámbitos en los que podríamos identificar los riesgos y problemas; es conocer su contexto, por ejemplo recorridos de identificación de riesgos, supervisiones, análisis de procesos, indicadores análisis de resultados y reportes del Sistema VENCER. Algunas otras fuentes para identificar los riesgos y problemas son las quejas. 2. Identificar riesgos y problemas. Para la identificación del riesgo el equipo de trabajo debe conocer el proceso de transfusión, es recomendable la lectura previa del estándar o norma aplicable a éste, es el «deber ser», así como realizar un recorrido en el área donde se realiza el proceso y solicitar al personal involucrado en el proceso que expliquen cómo se llevan a cabo las actividades en el sitio. El secretario del equipo deberá ir registrando los hallazgos que se van identificando conforme a la nomenclatura establecida para redacción de un riesgo o problema, se realizará la captura de la información en la herramienta «Matriz de clasificación y priorización de riesgos». Se convoca al personal involucrado en el sistema, proceso de transfusión, para calificar la frecuencia y el impacto de los riesgos identificados y se realiza la priorización y análisis. 3. Evaluar riesgos/problemas. Priorización. El siguiente paso es la priorización o la evaluación de los riesgos/problemas. Se realiza la descripción del riesgo/problema la cual es muy importante pues debe quedar muy claro que al leerlo se encuentre la descripción correcta y completa de la situación que está generando el riesgo, y en donde se deben contemplar varios puntos como: valorar la probabilidad de ocurrencia y el grado de impacto para asignarle un valor del riesgo/problema o también llamado índice de riesgo, para que se asigne el nivel de prioridad de atención. La calificación es asignada en una escala de 1 a 10 de probabilidad e impacto. Basado en el modelo de gestión de riesgo. Dirección de prestaciones médicas. MGR\_DPM v9.2. Volumen 9.2. el cual utiliza para determinar y priorizar riesgos de evaluación y resolución asignando un nivel de impacto y descripción de la consecuencia: catastrófico, grave, serio, moderado e insignificante con su escala de evaluación. Catastrófico 9-10. El evento tendrá un efecto catastrófico. (Daño grave, permanente o muerte del paciente /fallo total del servicio). Grave. 7-8. El evento tendrá efectos considerables (daño al paciente/rendimiento del servicio gravemente afectado, pero se encuentra operando). Serio. 5-6. El evento tendrá efectos de menor envergadura, el paciente experimenta un efecto importante en el rendimiento del servicio. Moderado. 3-4. Moderado efecto en el paciente/moderado efecto en el rendimiento del servicio. Insignificante 1.2 El evento tendrá efectos poco significativos. Mínimo efecto en el paciente/efecto muy leve en el rendimiento del servicio. Descripción del nivel de probabilidad, descripción de la probabilidad de ocurrencia de un riesgo: recurrente, probable, posible, inusual y remota con su escala de evaluación recurrente 9-10, riesgo cuya probabilidad de ocurrencia es muy alta, es decir, un alto grado de seguridad de que éste se presente. Ocurrencia en 9 o 10 ocasiones de 10. Probable 7-8 riesgo cuya probabilidad de ocurrencia es alta, es decir, ocurrencia de 7 u 8 ocasiones de 10. Posible 5-6

riesgo cuya probabilidad de ocurrencia es media, es decir, ocurrencia de 6 o 6 ocasiones de 10. Inusual 3-4 riesgo cuya probabilidad de ocurrencia es baja, es decir, ocurrencia en 3 o 4 ocasiones de 10. Remota 1-2 riesgo cuya probabilidad de ocurrencia es muy baja, es decir, ocurrencia en 1 o 2 ocasiones de 10. Valor del riesgo/problema o índice de riesgo. El índice o valor de riesgo/problema es el valor obtenido de multiplicar el nivel de impacto por la probabilidad de ocurrencia de un evento. Ejemplo: omisión del tiempo fuera en el proceso de transfusión. Impacto 9 por \* Probabilidad de ocurrencia 7 = 63 Valor de riesgo. Al realizar el análisis de los riesgos detectados se priorizan según los valores obtenidos y de obviarse que a mayor grado de riesgo se tomarán acciones y se incluirán en el plan de acción. Elementos para la redacción del riesgo: la redacción de cada oración señala un riesgo o problema y se tienen consideraciones para su redacción, se encuentran fallas atribuidas a la inadecuada identificación y redacción de un riesgo/problema, más que a errores en su evaluación o gestión, por ello deben quedar claros con sólo leerlos. Los requisitos para elaborar un riesgo son cinco criterios: a) Cada oración señala sólo un riesgo o problema en forma concreta. Los riesgos/problemas identificados, serán priorizados y después se generará un plan de acción, por lo cual es necesario que cada oración sólo haga referencia a una situación a la vez. Por el contrario una oración que haga referencia a varios riesgos no podrá priorizarse y las intervenciones para resolverlo pueden ser distintas, lo cual dificultará el plan de acción y seguimiento. Ejemplo: en el Servicio de Aféresis, no se realiza la toma de signos vitales trans- y postprocedimiento, debido a la falta de apego al procedimiento por parte del personal de enfermería, lo cual genera retraso en la detección oportuna de reacción adversa a la donación. b) Oraciones claras respecto a por qué se da el riesgo/problema. Se especifica el porqué se genera el riesgo/problema; éste es trabajado en la raíz en donde es determinado como causa principal. Ejemplo: en los distintos servicios de la unidad, se ha identificado que el personal de enfermería no identifica los componentes sanguíneos (marbete) para ser transfundida, lo cual genera el riesgo de transfusión errónea de componentes sanguíneos en los pacientes. c) Señalar cuáles son las consecuencias que genera el riesgo. Esta parte determina qué es lo que va a generar como consecuencia el riesgo problema. Ejemplo: se identificó un incremento de errores de identificación en el paciente transfundido en el Área de Urgencias debido a que existe personal de nuevo ingreso sin capacitación en el proceso de tiempo fuera. d) A quién le genera el riesgo/quién lo genera. Se trabaja quién es la persona o grupo de personas que resultarán afectadas por el riesgo, o quién es la persona o grupo de personas que resultó afectada por este problema. Ejemplo: la enfermera del área de transfusiones no se apega al procedimiento de tiempo fuera en la transfusión de un componente sanguíneo, lo cual genera el riesgo de transfusión errónea de componente en el paciente. e) Dónde se presenta el riesgo/problema, en qué parte del proceso se genera este riesgo problema, y/o en qué servicio o área se presenta el riesgo. Ejemplo: en el proceso de transfusión de componentes sanguíneos realizado en el área clínica no se aplica el protocolo universal (MISP 4), lo cual ocasiona identificación incorrecta del paciente generando complicaciones para el paciente y repercusiones médico-legales para el personal y la unidad. 4. Analizar riesgos/problemas (causas raíz). Para identificar las causas raíz se cuenta con diferentes herramientas, por ejemplo, una espina de pescado o Ishikawa que describen los factores de proceso, humanos, ambiente, recursos o insumos y estructura. Ejemplo de categorizar las causas Ishikawa: agenda saturada en atención a pacientes de transfusión ambulatoria causa: • De proceso: sistemas de información inopportunos, falta de supervisión, falta de políticas, incumplimiento de funciones y actividades. • Factores humanos: desconocimiento de normativa y procedimientos, apatía del trabajador. • Ambiente: sobre-demanda de atención. • Recursos/insumos: falta de cobertura. • Estructura: espacios insuficientes. La técnica de los porqué: este método es utilizado para identificar causas subyacentes que afectan al proceso, identificando las causas para poder establecer acciones de mejoras

preventivas y/o correctivas. 5. Tratar los riesgos/problemas. Implementar acciones de mejora. El establecimiento de acciones correctivas y/o preventivas: esta parte del proceso es el tratar los riesgos y problemas implementando acciones de mejora generando con ello un plan de acción que es manejado en una matriz de intervención y seguimiento la cual retoma un nivel de riesgo, la descripción del riesgo/problema, intervención, responsable fecha de inicio y término y los medios de verificación. En este paso se realiza una tabla que contiene el plan de acción también llamada matriz de acción y seguimiento. Esta tabla o matriz contiene varios elementos que llevan coherencia con el ciclo de Deming: Planear, Hacer, Verificar, Actuar, Intervención, Fecha de inicio y término, Medios de verificación. Para realizar la intervención es importante retomar cuáles son las acciones que se han documentado para atacar el problema, si existe algo que ha funcionado para atacar este riesgo en otras instituciones y se tiene alguna barrera de seguridad ya definida. Ejemplo: tiempo Fuera o «Time Out» que ya es considerado una estrategia para la seguridad en la atención del paciente o también llamada Meta Internacional Para la Seguridad del Paciente (MISP. 3) que incluye mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo con la finalidad de realizar un procedimiento/tratamiento correcto, con el paciente correcto o cualquier otra variable que ponga en riesgo la seguridad del paciente, tomarlas en cuenta es importante pues formarán parte de las intervenciones que ayuden a atacar la problemática. Estrategias: se desarrolló la medida de seguridad hemovigilancia y «Tiempo Fuera» con el uso de tecnología de la información, enlazando el módulo de donación con un módulo de pacientes (sistema informático). Se inició con el egreso del componente en las pruebas cruzadas en laboratorio con el uso del sistema informático enlazando prueba cruzada y un evento de transfusión. Impresión del tiempo fuera en etiqueta, marbete, componente sanguíneo. Se asignaron responsabilidades por cada participante en el proceso. Se elaboró la herramienta para el egreso de unidad y compatibilidad con el paciente por medio de lectura de código de barras. Se estableció la coordinación entre los implicados del proceso. Medio de verificación. Para evaluar la intervención se hace uso de indicadores que en el caso antes expuesto en la intervención de apego al tiempo fuera son: cumplimiento de apego al Tiempo Fuera para asegurar la identificación correcta del paciente y el componente sanguíneo transfundido en el servicio de transfusiones. Fuente de obtención de datos: pacientes del Servicio de Transfusiones. Muestra: 60 pacientes por mes (30 turno matutino y 30 turno vespertino). Mecanismo de medición: estudio de sombra al iniciar el proceso de transfusión. Meta: 95% de cumplimiento. Fórmula: cumplimiento del Tiempo Fuera en las listas de verificación/total de evaluaciones realizadas \* 100.

#### Lecturas recomendadas

- Consejo de Salubridad General. Las acciones esenciales para la seguridad del paciente dentro del modelo de seguridad del paciente del CSG. México: Consejo de Salubridad General (CSG); 2017.
- Documento Técnico No. 81. Diccionario de Riesgos para el Sector Público. Consejo de Auditoría Interna General del Gobierno de Chile, Abril de 2015.
- Consejo de Salubridad General. Estándares para certificar hospitales. 2015. Secretariado del Consejo General de Salubridad General. Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica.
- Guía para el uso clínico de la sangre. México: Secretaría de Salud. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.; 2007.
- Organización Mundial de la Salud. Alianza mundial para la seguridad de los pacientes. Geneva, Octubre 2004.
- Kaiser Family Foundation, Agency for Healthcare.
- Muñiz-Díaz E, León G, Torres O. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. Barcelona: Organización Panamericana de la Salud; Octubre, 2015.
- Modelo de Gestión de Riesgo. Dirección de Prestaciones Médicas. MGR\_DPM v9.2. Volumne 9.2. Instituto Mexicano del seguro Social (IMSS); 2017.
- Ministerio de la Protección Social, República de Colombia. Herramientas para promover la estrategia de seguridad del paciente en el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la atención en salud. Bogotá, diciembre 2007.
- Research and Quality, Harvard School of Public Health. National survey on consumers' Experiences with patient safety and quality information. Menlo Park, Calif.: Kaiser, Family Foundation, July 5, 2004.

#### SIMPOSIO 12. DONACIÓN VOLUNTARIA

##### Panorama de la donación voluntaria en México y propuesta de cambio de esquema de la donación de sangre

Julieta Rojo Medina

Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

Entre las atribuciones del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) que se encuentran además en la Ley General de Salud y Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, están las de proponer las políticas y estrategias nacionales en materia de seguridad, autosuficiencia, cobertura y acceso equitativo de la sangre, promover y supervisar las campañas de promoción para la donación de sangre. El objetivo de México, como lo establece la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), es la obtención de sangre a través de donaciones voluntarias y altruistas, ya que se considera la fuente más segura de sangre. La donación de sangre en México se ha incrementado año tras año de 1,698,124 donantes en 2010 a 2,402,304 en 2017 de tal manera que la tasa de donación recomendada por la OMS/OPS, que es del 1% de donación con respecto a su población, la cumple México con 1.94%; sin embargo, la media nacional de donación voluntaria, altruista y de repetición corresponde a 5.19%. En el año 2017, en México existían 596 bancos de sangre, de los cuales 281 corresponden al sector privado, 105 a la Secretaría de Salud, 81 al IMSS y 58 al ISSSTE. Con un porcentaje de donación altruista de 6.81, 5.84, 1.44 y 1.38%, respectivamente. A nivel estatal, los tres estados con mayor porcentaje de donación altruista fueron: Chihuahua, Sonora y Morelos con 26.06, 17.98 y 11.17%. La Secretaría de Salud, a través del CNTS y de los Centros Estatales de la Transfusión Sanguínea (CETS), ha implementado un programa de sensibilización a través de campañas permanentes de colectas externas, logrando que más del 50% de los CETS estén por arriba de la media nacional, ocupando los cinco primeros lugares los CETS de Chihuahua, Nuevo León, Coahuila, Yucatán y Jalisco con 62.08, 42.61, 23.43, 13.89 y 13.70%, respectivamente. El esquema actual de la donación de sangre en la mayoría de las instituciones está basado en el esquema de reposición, que consiste en que Trabajo Social solicita al menos dos donadores para cubrir un requisito haya o no utilizado el paciente la sangre, esto implica un elevado riesgo, debido a que los donantes pueden ser forzados a donar o incluso remunerados, lo cual está prohibido; además, a veces mienten en la entrevista médica para cumplir con el requerimiento y pueden encontrarse en periodo de ventana de alguna infección, con la consecuencia de la no detección por tamizaje serológico de enfermedades transmisibles por transfusión sanguínea. Este tipo de donación obstaculiza a los donantes altruistas el acceso a los bancos de sangre; el uso de fichas y la falta de horarios amplios de atención no permiten que el donante sea atendido con agilidad, calidad y calidez. La propuesta del esquema de donación altruista y de repetición implica establecer un programa de reclutamiento y retención de donadores altruistas, para lo cual Trabajo Social es la parte fundamental como factor del cambio para crear conciencia de la necesidad de la donación altruista de sangre, y así sustituir paulatinamente la donación de sangre por reposición, considerando factores como: el conocimiento del perfil cultural de la población para establecer los mensajes que provocarán el cambio, la

incorporación de un programa de educación dirigido a la población que atiende cada institución, conocer las necesidades de sangre de los bancos por componente y grupo sanguíneo, así como la interacción e intervención del Comité de Medicina Transfusional y de la generación de guías de uso clínico de la sangre y sus componentes por cada especialidad y procesos que utilicen de manera frecuente componentes sanguíneos. El tema de la seguridad del paciente ha sido el reto más importante de las instituciones de salud en los últimos 10 años. Históricamente, en 1996, el *Serious Hazard of Transfusion* (SHOT) del Reino Unido inicia los reportes de efectos adversos a la transfusión; en el año 2005, el Parlamento Europeo emite los requisitos de trazabilidad y notificación de eventos adversos. En México, en el año 2008 inician las actividades del Comité de Medicina Transfusional (CMT) y, con la emisión de la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, «para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos», se inician los reportes de instauración de los CMT y se establecen sus actividades. El Comité de Medicina Transfusional, cuyo objetivo es la evaluación y el mejoramiento de las prácticas transfusionales de acuerdo con la normatividad, se debe instaurar en aquellas unidades hospitalarias donde se transfundan regularmente 50 o más unidades de hemocomponentes, el director del hospital quien lo preside debe notificar al CNTS la fecha de creación del comité, nombre, cargo y funciones de los integrantes, debe sesionar al menos cada tres meses y evaluar al menos el 1% de las transfusiones, elaborando minutos que debe enviar al CNTS y conservarlas 10 años. El comité debe evaluar el número de transfusiones realizadas, la cantidad de unidades solicitadas por cada especialidad, la sangre no transfundida devuelta al banco de sangre, la cantidad de desecho, el costo de cada transfusión, los beneficios transfusionales, la existencia de manuales de procedimientos y guías, la cantidad de transfusiones evaluadas, su trazabilidad y la hemovigilancia, para lo cual se debe involucrar a todos los jefes de los servicios o especialidades que sean los principales consumidores de sangre, como: Hematología, Oncología, Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Anestesiología, Pediatría, Urgencias, entre otros, con la participación también de las jefaturas de Trabajo Social, enfermería, enseñanza y Epidemiología. Las funciones del CMT contenidas en la normatividad tienen varias e importantes funciones para la seguridad del paciente como la revisión del funcionamiento del Servicio de Medicina Transfusional o del Banco de Sangre, de los procedimientos y las políticas para la identificación de los pacientes, la revisión del uso de los componentes sanguíneos en el expediente clínico, los consentimientos informados, los registros de las indicaciones, procedimientos transfusionales, reacciones o eventos adversos (hemovigilancia), implementando medidas preventivas y correctivas, vigilando la eficacia de las mismas. Otras funciones implican la promoción y coordinación de educación sobre medicina transfusional, elaboración de programas para procurar el abasto y autosuficiencia de sangre y sus componentes, la promoción de la donación voluntaria y altruista, la participación en otros comités y funciones que fomenten el uso óptimo y racional de componentes sanguíneos. Las funciones se pueden medir con indicadores que permitan observar el aumento de la donación voluntaria, la disminución de las transfusiones con el uso racional de la sangre, la generación de guías para la indicación terapéutica de la sangre, la disminución de las reacciones transfusionales, la disminución del desecho de la sangre, así como la disminución de los costos. Los compromisos de los bancos de sangre deben estar dirigidos a cuidar que la donación se rija por principios de altruismo, ausencia de ánimo de lucro y factibilidad. Los compromisos de los estados conforme a las reuniones del Consejo Nacional de Salud (CONASA) de los acuerdos del 2010 y 2015 se basan en la regionalización, la reducción de bancos de sangre que captan menos de 5,000 unidades al año y el cambio del esquema de donación de sangre por reposición por el de donación voluntaria y altruista de repetición en todas las instituciones de salud. Hasta la fecha, se encuentran registrados en el CNTS 320 CMT en 31 estados. Los esfuerzos para lograr este cambio deben ser continuos y permanentes, deben realizarse en todos los sectores y en todas las instituciones hospitalarias a través de los Comités de Medicina Transfu-

sional, en la difusión permanente y de la concientización, sensibilización y fidelización de los donantes de reposición, a través de Trabajo Social, y del personal de salud, toda vez que se deben generar procesos fáciles, agiles y amables. Las personas que ya han donado son las mejores promotoras generadoras de la publicidad de mayor impacto. Es importante difundir mensajes de la importancia de la donación altruista de sangre para generar la cultura de la donación en México.

### **Organización de la donación en colectas externas**

Licenciada Trabajo Social Norma Angélica Morales Alfaro  
Secretaría de Salud, México.

Organización de la donación en colectas externas. El Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea como órgano rector busca implementar estrategias operativas eficaces para la captación de unidades de sangre de donadores voluntarios, altruistas y de repetición. Y así hacer cumplir con lo establecido con la NOM-253-SSA-2012. Que en su artículo «4.9 Los bancos de sangre, los puestos de sangrado y los servicios de transfusión, deberán implementar, Programas de educación, información, sensibilización y reclutamiento en la comunidad dentro de su área de influencia para fomentar la donación voluntaria y altruista, periódica y responsable con la finalidad de mantener una fuente de donantes sanos y comprometidos». Una de las actividades que nos permiten cumplir con lo que establece la NOM-253, es el planear y organizar campañas de donación de sangre voluntaria y altruista fuera de las instituciones de salud, comúnmente conocidas como colectas externas. La colecta externa de donación de sangre voluntaria tiene dos objetivos: primero sensibilizar, concientizar y educar a la población con el tema de la donación de sangre para fomentar una cultura de donación de sangre y el segundo es obtener unidades de sangre con menos riesgos de transmitir enfermedades a través de la sangre incentivando a llevar estilos de vida saludable. Para poder cumplir con estos objetivos tendremos que seguir con el siguiente proceso: planear, organizar, motivar y evaluar las campañas de colectas externas. • Dentro de la planeación en una colecta externa se hace una investigación previa sobre los lugares en donde se realiza, se hará un diagnóstico tanto interno como externo y la información que se obtenga permitirá llevar a cabo estrategias que ayuden a cumplir con los propósitos y actividades a ejecutar tanto a corto, mediano y largo plazo. • En la organización se coordinarán todos los recursos disponibles tanto humanos, materiales y financieros. La organización de una colecta externa implica contar con el personal adecuado, experto y creyente de la donación de sangre voluntaria y altruista sobre todo consciente de la responsabilidad que tiene en el proceso de la atención al donante de sangre y la captación de unidades de sangre de calidad. También se debe contar y presupuestar la infraestructura y material necesario para realizar la colecta con el fin de dar un servicio de calidad y cubrir las necesidades y expectativas de los candidatos a donar sangre. • La motivación. Implica saber atraer a la población mediante material promocional adecuado en el tema de la donación de sangre claro y preciso, de forma amena y responsable accesible a toda la población. La comunicación del personal hacia el donador debe ser sencilla y veraz para generar empatía y confianza a los posibles donadores. • La evaluación nos permitirá finalmente conocer si cumplen los objetivos y obtener información de las áreas de oportunidad de mejora, corregir procedimientos y reforzar los aciertos.

### **Panorama de la donación voluntaria en Yucatán 2009-2018**

Martha Eugenia Montemayor Curiel  
SSA. Mérida, Yucatán.

#### **Resumen**

De acuerdo al origen y destino de la donación de sangre, ésta se puede clasificar como alogénica, cuando el destinatario es desconocido, dirigida, cuando es para un individuo en específico, de reposición, para recuperar la sangre que fue trasfundida, y autóloga, cuando la sangre se

almacena para ser utilizada por el mismo donador. En general, podemos clasificar al donador como voluntario no remunerado, familiar o amigo, autólogo y remunerado. Sólo la donación regular de voluntarios no remunerados puede garantizar un suministro suficiente de sangre segura. La persona dona en forma habitual, voluntaria y espontáneamente, sin ningún tipo de presión, motivado por el convencimiento de que, si las personas en condiciones de ser donantes de sangre lo hicieran, no habría necesidad de solicitarle dadores de sangre al paciente enfermo o a sus familiares y se podrían cubrir los requerimientos de componentes sanguíneos con mayor seguridad. En el esquema tradicional, el paciente necesita la sangre, el hospital solicita donadores, la familia provee a los donantes, se colectan en el banco de sangre y finalmente el hospital utiliza la sangre para el paciente. En el nuevo esquema, el país necesita la sangre, la comunidad educa a los donantes voluntarios, el sistema de salud promueve y estimula la donación voluntaria, los servicios de sangre atienden a todos los donadores, el país utiliza la sangre. El donador voluntario de repetición representa el tipo de donación más segura, dado que es una persona bien informada, que cuida su salud y que se realiza tamizajes frecuentes. El donador familiar, de reposición o dirigida es menos seguro por estar sometido a mucha presión para lograr la donación y atención del familiar enfermo. La donación remunerada está prohibida, dado que existe un interés financiero para donar y por este motivo puede ocultar información sobre factores de riesgo al médico. En México, la donación de familiares y amigos es la principal fuente de abasto, existe un riesgo de donación remunerada que se lleva a cabo de forma clandestina y el altruismo se encuentra en un promedio del 5% del total de donantes captados. En el mundo, 60 países han logrado implementar un Sistema Público de Sangre, donde la población dona para el país y no realiza una donación dirigida. Sin embargo, 42 países, entre los que se encuentra México, aún no han alcanzado el 25% de donación voluntaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la necesidad de implementar un sistema público de donación de sangre para el 2020 en todos los países, sustituir progresivamente la donación dirigida y de reposición por la voluntaria de repetición. Los Servicios de Salud de Yucatán (SSY), a través del Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, ha implementado acciones de promoción de la donación voluntaria y captación de sangre, con la finalidad de mantener un abasto suficiente que permita responder a la actual demanda de los servicios de la sangre de la entidad e incrementar la calidad y seguridad de los componentes sanguíneos. El programa para garantizar

sangre segura de los SSY incluye actividades de promoción y campañas de donación en instituciones educativas, dependencias de gobierno y empresas. Los principales objetivos del CETSSY son realizar acciones de promoción a la donación altruista de sangre, atención de calidad y seguridad del donante, conservación adecuada de los componentes sanguíneos y adecuada distribución de los mismos en los servicios de la sangre del estado de Yucatán. Asimismo, debe proporcionar la adecuada capacitación del personal que labora en los diversos bancos de sangre y servicios de transfusión para, de esta manera, garantizar la calidad de sus procesos. En apego a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud, se ha impulsado la promoción de la donación voluntaria para garantizar el abasto y seguridad de los componentes sanguíneos. Por lo anterior, se realizaron un promedio de 70 campañas de donación voluntaria en universidades, empresas y dependencias de gobierno, logrando un registro de un promedio de 2,300 predonantes y una captación de 2,000 donantes voluntarios al año. Con el fin de unir esfuerzos con las asociaciones civiles que trabajan a favor de la donación altruista de sangre, se conformó un comité donde se planean diferentes actividades de promoción dirigidas a los diferentes sectores de la población, así como la realización de cuatro campañas intramuros de donación en las instalaciones del Hospital O'Horán. Asimismo, con la finalidad de sensibilizar a los diferentes sectores de la población, se realizaron diferentes eventos de promoción a la donación voluntaria, que incluyeron: participación en ferias de la salud, capacitación en escuelas primarias y secundarias, así como concursos de dibujo infantil. Con el impulso de las actividades del Programa de Sangre Segura de los SSY, se han logrado buenos resultados, dado que durante el 2009 se captaba un promedio de 400 donantes voluntarios, y actualmente se registra un incremento considerable del número de donadores, siendo un promedio de 2,000 donadores captados, logrando de esta manera mejorar la seguridad de los componentes sanguíneos, en apego a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Con la finalidad de incrementar la captación de donantes voluntarios con la participación conjunta de instituciones de salud, educación superior, dependencias de gobierno y empresas, se continuó con el impulso de las acciones incluidas en lo que se denominó Campaña Permanente de Donación Voluntaria de Sangre, con la cual se pretende fortalecer lazos y acciones conjuntas con las diversas instituciones de salud, educativas y asociaciones civiles para establecer la cultura de donación en el estado de Yucatán.