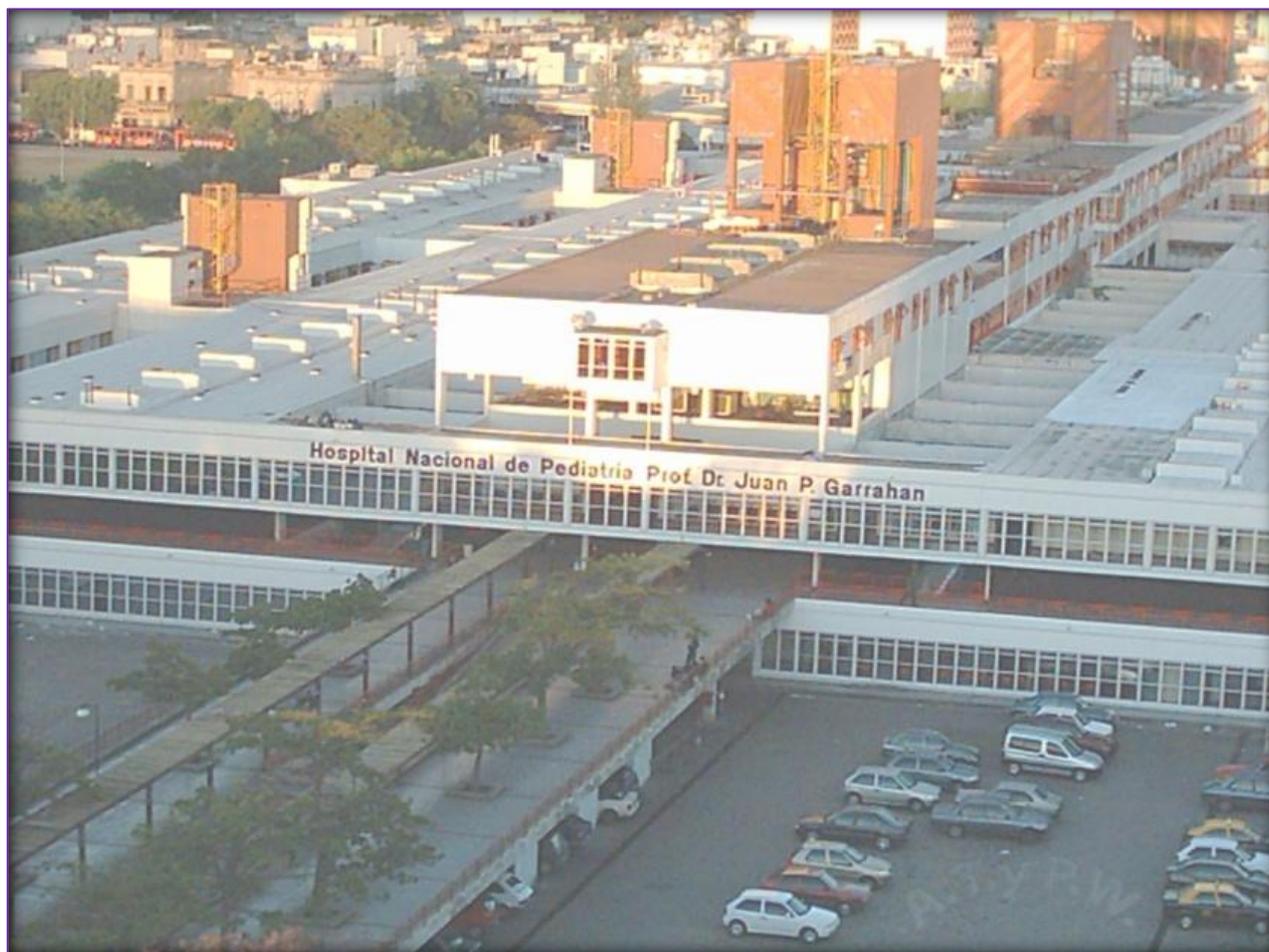


GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA



HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

Dirección Asociada de Docencia e Investigación: Dr. Mario Grenoville

Coordinación de Investigación Tecnológica: Dra. Graciela Demirdjian

GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP)

Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian

Comités Editoriales:

**Comité de Guías de Práctica Clínica
(GPC)**

Dra. Silvina Kuperman

Farm. Marcela Rousseau

Dra. Roxana Martinitto

Dra. Virginia Fano

Dra. Estela Rodríguez

Dra. Erica Hammermüller

Dra. Ana Lorusso

Dr. Gustavo Pereyra

Dra. Eva Pérez Lozada

Dra. Adriana Macchi

Lic. Sandra Blasi

Dr. Juan Carlos Vassallo
(Coordinación de Docencia de Postgrado)

**Comité de Evaluación de Tecnología
Sanitaria (ETS)**

Dra. Marcela Palladino

Dr. Hernán Rowensztein

Dr. Claudio Racana

Dra. Silvina Ruvinsky

Dra. M. Teresa Mazzucchelli

Dr. Marcelo Andrade

Dra. Marta Monteverde

Dr. José Lipsich

Bioq. Alicia Moroni

Klgo. Dardo Frachia

Farm. María Gabriela Fernández

Dra. Susana P. Rodríguez
(Coordinación de Investigación Clínica)

Ejercer la Pediatría de manera racional y efectiva no es una tarea fácil. Los pacientes graves que sobreviven y se cronifican plantean nuevos desafíos, cada vez hay más información de variable confiabilidad y menos tiempo disponible para actualizarse, muchas intervenciones diagnósticas y terapéuticas son riesgosas o costosas y los recursos sanitarios son siempre limitados.

Las **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP) del Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”** (que continúan el camino iniciado por los **Criterios de Atención**) fueron pensadas como una herramienta facilitadora para la asistencia de pacientes complejos (**Guías de Manejo**) o el uso apropiado de tecnologías sanitarias (**Guías de Utilización**), integrando en una serie de recomendaciones prácticas la revisión de la mejor evidencia científica disponible con la amplia experiencia acumulada por los expertos locales en las distintas áreas pediátricas abarcadas por el hospital.

Sus principales **objetivos** están dirigidos a unificar criterios, facilitar el proceso de referencia y contra-referencia con otros centros, promover la formación continua de los profesionales pediátricos en una atención más costo-efectiva, fomentar un uso más racional de los recursos y optimizar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.

Para poder cumplir con estos propósitos, nuestros **expertos multidisciplinarios**, con la asistencia técnica de los **Comités de Guías de Práctica Clínica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias** del hospital y la **Coordinación de Investigación Tecnológica**, están desarrollando una ardua tarea que incluye la búsqueda exhaustiva de la literatura científica, la selección en base al análisis crítico de la mejor evidencia disponible, y la formulación por consenso interdisciplinario de recomendaciones flexibles y adaptables al contexto local de cada usuario potencial de las guías.

Este proceso de cambio contempla la incorporación gradual del **Sistema GRADE** para la **clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación** (ver más adelante). La aplicación de estos criterios (ya ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional) requiere de la valoración crítica de aspectos metodológicos de la información proveniente de la investigación, así como la consideración de la seguridad y costo-efectividad de las tecnologías recomendadas, pero simplifica la tarea para el usuario de las guías, ya que se traduce en **recomendaciones fuertes** (hágalo) o **débiles** (puede o no hacerlo, según otros criterios como preferencias, accesibilidad, riesgos o costos).

Hemos incorporado a las guías otros elementos de apoyo: un **Glosario** que contiene las definiciones operativas de los principales términos utilizados en las respectivas guías y los **términos MeSH (Medical Subject Headings)** que utiliza **MEDLINE** para indexar información, útiles a la hora de realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar las palabras claves apropiadas y asegurar su correcta escritura en idioma inglés (en la versión de cada guía disponible vía Internet en la web del hospital con acceso libre a texto completo, estos términos poseen enlaces a la página correspondiente de **PubMed** que permiten acceder directamente para ampliar una búsqueda bibliográfica sobre los temas tratados).

Finalmente, cada guía se inicia con un **Resumen de las recomendaciones** y la última **fecha de actualización** (en la web las guías son actualizadas periódicamente por los autores; las modificaciones sustanciales serán publicadas regularmente en la versión impresa como anexos). Se enuncian también las **preguntas clínicas** que abarca la guía (tipo de paciente o problema al que se aplica, intervenciones que considera, resultados de salud), y en algunas se incluyen **algoritmos de decisión** para la consulta rápida y **tablas de evidencia** donde se resaltan los estudios de mayor impacto sobre las recomendaciones (en la web se incluyen enlaces a los artículos referenciados o sitios de interés).

Esperamos que estas nuevas estrategias sean de utilidad para los usuarios de estas guías dentro y fuera del ámbito hospitalario. Sabemos que no son perfectas sino perfectibles... pero el camino sólo se hace al andar.

Dra. Graciela Demirdjian

**Coordinación de Investigación Tecnológica – Docencia e Investigación
Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**

SISTEMA GRADE

Los sistemas iniciales de clasificación de **niveles de evidencia y grados de recomendación** eran tan heterogéneos y complicados que comprenderlos como lector o aplicarlos como usuario era difícil. El **GRADE WORKING GROUP** (formado por líderes de la **Medicina Basada en la Evidencia**), tomando en consideración estas dificultades, ha promovido el consenso internacional sobre la unificación de criterios en el **Sistema GRADE** para la valoración de grados de evidencia y recomendación en las guías de práctica.

¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver TABLA).

| CALIDAD DE LA EVIDENCIA | RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS |
|--|--|
| ALTA Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales. | FUERTES Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas. |
| MEDIA Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales. | DEBILES Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. |
| BAJA Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos). | Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos). |

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real.

La consideración de estos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar los riesgos, disponibilidad, costos o preferencias de los pacientes).

EN RESUMEN:

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un **“hágalo siempre!”** o bien **“no lo haga nunca!”**

Una **RECOMENDACIÓN DEBIL** implica un **“puede hacerlo, pero considere otros factores!”**

Confiamos en que nuestra tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones de estas guías para el beneficio de los pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

Dra. Graciela Demirdjian

Coordinación de Investigación Tecnológica

Docencia e Investigación - Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”

BIBLIOGRAFIA

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D *et al*: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. *Atención Primaria* 2006; 37(1): 1-11.



AUTORES:

Coordinadora y Editora: Dra. Ana del Pozo

Coordinadora Metodológica: Dra. Silvina Kuperman

(Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología - Hospital de Pediatría JP Garrahan)

Equipo Multidisciplinario:

Dr. Ricardo Benzadon (Sociedad Argentina de Hematología)

Dr. José Fernández (Sociedad Argentina de Hematología)

Dra. Rut Kiman (Sociedad Argentina de Pediatría)

Dra. Dora Komar (Sociedad Argentina de Anestesiología)

Dr. Martin Buffa (Sociedad Argentina de Anestesiología)

Dra. Cecilia Rabasa (Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología-Hospital de Pediatría JP Garrahan)

Dra. Mónica Quinteros (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva)

Dr. Hugo Trevani (Medico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Maternidad Ramón Sardá)

REVISORES:

Revisores Externos Nacionales:

Dra. Beatriz Iparraguirre (Médica Hematóloga –Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Hematología)

Dra. Mariana Bonduel (Medica Hematóloga Pediatra hospital de Pediatría JP Garrahan)

Dr. Ricardo Illia (Medico Especialista en Obstetricia y Ginecología –SOGIBA)

Revisores Externos Extranjeros

Dra. Marcela Contreras (Directora del Departamento de Diagnostico, Investigación y Desarrollo del Centro Nacional de Transfusión de Sangre del Reino Unido y ex Presidenta de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre)

Dr. Benjamín Lichtiger (Director Médico del Laboratorio Clínico y Jefe del Servicio de Medicina Transfusional y Banco de Sangre del Hospital MD Anderson , Houston, Texas, EEUU)

Fecha de actualización y última revisión de la guía: Diciembre de 2011

| | |
|---|-----------|
| Glosario | 8 |
| Objetivos y Alcances | 9 |
| Metodología | 9 |
| Resumen de las Recomendaciones | 13 |
| Introducción | 15 |
| Transfusión de CGR: | 23 |
| <i>Adaptación a la anemia</i> | 23 |
| <i>Eficacia de la transfusión de CGR en pacientes pediátricos</i> | 24 |
| <i>Transfusión de CGR en pacientes críticos</i> | 25 |
| <i>Soporte transfusional perioperatorio</i> | 28 |
| <i>Transfusión masiva</i> | 32 |
| <i>Soporte transfusional en anemias hipoproliferativas</i> | 34 |
| <i>Talasemia mayor</i> | 35 |
| <i>Transfusión de CGR en Neonatología</i> | 36 |
| Transfusión de CP: | 38 |
| <i>Conceptos generales</i> | 38 |
| <i>Selección de componentes según ABO y Rh</i> | 38 |
| <i>Indicaciones profilácticas</i> | 39 |
| <i>Indicaciones terapéuticas</i> | 43 |
| <i>Refractariedad plaquetaria</i> | 44 |
| <i>Transfusión de CP en Neonatología</i> | 46 |
| Transfusión de PFC y Crioprecipitados: | 48 |
| <i>Conceptos generales</i> | 48 |
| <i>Especificaciones, preparación y manejo</i> | 48 |
| <i>Indicaciones clínicas</i> | 49 |
| <i>Enfermedad de Von Willebrand</i> | 53 |
| <i>Púrpura trombocitopénica Trombótica</i> | 53 |
| <i>Uso de PFC en alteraciones leves de la coagulación y RIN</i> | 55 |
| Transfusión de Sangre Autóloga: | 56 |
| <i>Pre-depósito en estado líquido</i> | 56 |
| <i>Hemodilución aguda normovolémica</i> | 59 |
| <i>Recuperación intra-operatoria de sangre</i> | 61 |
| <i>Transfusión autóloga y Eritropoyetina</i> | 62 |
| Componentes irradiados | 63 |
| <i>Fundamento</i> | 63 |
| <i>Indicaciones clínicas</i> | 63 |
| <i>Aspectos operativos de procedimiento de irradiación</i> | 64 |
| Leucorreducción de componentes irradiados | 66 |
| <i>Definición</i> | 66 |
| <i>Objetivos de la Leucorreducción</i> | 66 |
| <i>Tipos de Leucorreducción</i> | 66 |
| <i>Indicaciones</i> | 67 |
| Bibliografía | 71 |

Eritrocitos (MeSH: "erythrocytes") o glóbulos rojos ("red blood cells"): Células en forma de disco bicóncavo anucleado que contienen hemoglobina y cuya función es transportar oxígeno.

Leucocitos (MeSH: "leukocytes") o glóbulos blancos ("white blood cells"): Células de la sangre encargadas de la inmunidad que incluyen los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y los leucocitos no granulocíticos (linfocitos y monocitos).

Plaquetas (MeSH: "blood platelets"): Células anucleadas en forma de disco derivadas del megacariocito e involucradas en la coagulación sanguínea.

Plasma (MeSH: "plasma"): Porción residual de la sangre luego de eliminar los eritrocitos por centrifugación, sin que haya habido coagulación previa.

Crioprecipitado (MeSH: "cryoprecipitate coagulum"): Fracción del plasma recuperado por centrifugación que contiene altas concentraciones de factor VIII y fibrinógeno.

Anemia (MeSH: "anemia"): Reducción en el número de eritrocitos circulantes o en la cantidad de hemoglobina.

Leucopenia (MeSH: "leukopenia"): Reducción en el número de leucocitos de la sangre.

Trombocitopenia (MeSH: "thrombocytopenia"): Reducción en el número de plaquetas de la sangre.

Hemostasia (MeSH: "hemostasis"): Proceso que reduce espontáneamente el flujo de sangre de un vaso sanguíneo a través de la vasoconstricción, la adhesión y agregación de elementos formes de la sangre y la coagulación sanguínea.

Hemoglobina (MeSH: "hemoglobins"): Proteína transportadora de oxígeno de los glóbulos rojos.

Eritropoyetina (MeSH: "erythropoietin"): Hormona glucoproteica secretada por el riñón del adulto y el hígado del feto que estimula las células madre de la médula ósea para generar glóbulos rojos.

Transfusión (MeSH: "blood component transfusion"): Transferencia de componentes de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y plasma) de un donante a un receptor o de regreso al donante.

Exanguinotransfusión (MeSH: "exchange transfusion, whole blood"): Extracción repetitiva de pequeños volúmenes de sangre con reposición de sangre de donante como recambio para tratar enfermedades como eritroblastosis fetal, anemia drepanocítica, coma hepático, coagulación intravascular diseminada, septicemia o púrpura trombocitopénica trombótica.

Ensayo clínico aleatorizado (MeSH: "randomized controlled trial" Publication Type): Tipo de estudio de investigación clínica en el que se asignan los pacientes al azar a un grupo experimental que recibe un tratamiento a prueba o a un grupo control que recibe el tratamiento estándar, un placebo o nada. Considerado el máximo nivel de evidencia para evaluación de eficacia.

OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

OBJETIVOS

La siguiente guía de práctica clínica tiene como **objetivo** detallar las **indicaciones de transfusión de componentes de la sangre para uso en la edad pediátrica** basadas en la mejor evidencia disponible.

ALCANCES

Los **destinatarios** de este material son todos los que, de una u otra forma son parte del **proceso de la transfusión**:

- Médicos que evalúan al paciente y prescriben la transfusión
- Personal del Servicio de Hemoterapia que recibe la solicitud de la transfusión.
- Enfermeras y médicos que controlan la administración y monitoreo durante y después de la transfusión.
- Directores de las instituciones de salud y autoridades de la salud pública.

Los **alcances** de la guía incluyen pacientes en edad pediátrica en los que se considere la **transfusión de componentes de la sangre** ante diferentes situaciones clínicas.

METODOLOGIA

GRUPO DE TRABAJO

Desde su lugar de responsabilidad en la transfusión de sangre, la **Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología**, decidió enfrentar el desafío de llevar a cabo la tarea que iba a dar como resultado el presente documento. Al mismo tiempo, desde el **Plan Nacional de Sangre** había surgido una propuesta similar. Por ello decidimos convocar para trabajar multidisciplinariamente, junto con el **Ministerio de Salud**, a todas las sociedades científicas en las que la prescripción de sangre y sus componentes fuera una práctica rutinaria.

En el **año 2003** quedó conformado el **equipo multidisciplinario** a través de una convocatoria y selección objetiva de profesionales provenientes de relevantes sociedades científicas, de acuerdo a un perfil determinado elaborado por la coordinación (experiencia clínica, experiencia relacionada con la práctica de la salud pública, epidemiología, evaluación de tecnologías sanitarias y habilidad para la lectura crítica de la evidencia científica).

Se contó con la tarea de un **asesor metodológico** quien: diseñó y llevó a cabo un programa de capacitación inicial de todo el equipo para la adquisición de herramientas relacionadas con la búsqueda, identificación, y selección de la evidencia científica disponible. El asesor metodológico acompañó el proceso de búsqueda y selección de la literatura, la formulación de las tablas de evidencia y desarrollo de los grados de recomendación.

El equipo multidisciplinario participó de dos talleres iniciales para la adquisición del **método para la revisión y análisis de la literatura científica**. El **proceso de elaboración de la guía** y la discusión acerca de las recomendaciones se llevó a cabo a través de reuniones presenciales periódicas, comunicaciones telefónicas y vía correo electrónico.

El documento inicial fue sometido a una **evaluación externa**, conducida por profesionales independientes, expertos y referentes en el tema.

La totalidad de los miembros involucrados han declarado la **imparcialidad** en la formulación de las recomendaciones por no poseer **intereses** relacionados con sus actividades particulares. El desarrollo de la presente guía no contó con **subvenciones** de ningún tipo.

SELECCIÓN, REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Para la **formulación de las recomendaciones** se analizaron críticamente las publicaciones científicas en relación a su validez interna y externa según los siguientes **pasos secuenciales**: ^{1 2 3 4 5}

1. Formulación de la pregunta, para la que se tuvieron en cuenta sus 4 componentes:

- **Paciente** (población a la que se aplicarán los resultados)
- **Intervención** (transfusión de un componente de la sangre)
- **Comparación de la intervención** (por ejemplo comparación de la transfusión de glóbulos rojos con distintos niveles de hemoglobina)
- **Evento o resultado a evaluar** (días de estadía en el hospital, eventos cardiovasculares, infección intrahospitalaria, etc.)

2. Búsqueda de la evidencia científica:

Se utilizó una **estrategia de búsqueda** previamente definida. Las **bases de datos** consultadas fueron **PUBMED/MEDLINE** y **COCHRANE LIBRARY**. Se tuvieron en cuenta también **publicaciones originales** y relevantes pertenecientes al ámbito local, editadas en las revistas de las asociaciones científicas. Para estandarizar el uso del lenguaje y unificar las diferencias de terminología de conceptos únicos, se utilizaron **operadores booleanos** y **términos MeSH**.

EVALUACIÓN CRÍTICA DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

La intención primaria fue identificar **meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA)**, reconociendo que las mejores certezas científicas se desprenden de los mismos. Sin embargo, y especialmente en el área de medicina transfusional, no siempre es posible la realización de estudios randomizados y controlados (razones éticas, duración del estudio, elevado costo, aplicabilidad), es entonces que recurrimos al análisis de **estudios observacionales analíticos (estudios de cohorte y caso control)** u **observacionales descriptivos (serie de casos o descripción de caso)**. Asimismo se revisaron las **guías clínicas** publicadas en relación a cada tema específico.

La **calidad de la evidencia** seleccionada fue analizada siguiendo el método previamente mencionado y descrito en una serie de publicaciones para usuarios de la literatura médica. ^{1 2 3 4 5} Las mismas representan una herramienta para evaluar las fallas metodológicas en el diseño de la investigación, que puedan empobrecer la fuerza de inferencia, distorsionando las decisiones clínicas basadas en ellas.

FORMULACIÓN DE LOS GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Tomando en consideración la totalidad de la evidencia evaluada se desarrollaron los **grados de recomendación**. Esta etapa requirió del juicio clínico y de la experiencia de los profesionales del equipo multidisciplinario así como también del conocimiento profundo de la evidencia seleccionada y de los métodos utilizados para generar la misma.

A través de un **proceso de consenso**, la evidencia evaluada y sintetizada fue sometida a juicio y discusión de los expertos teniendo en cuenta varios **dominios** fundamentales:

1. **Cantidad:** En relación al número de estudios que responden a la misma pregunta, el tamaño de la muestra que incluyen todos los estudios considerados y la magnitud de los resultados.
2. **Calidad:** Se refiere a la metodología del estudio (si se trata del diseño más apropiado para recomendación que se pretende brindar, si fue realizado adecuadamente, sin errores, lo que hace que las conclusiones sean verdaderas).
3. **Consistencia:** La evidencia es consistente cuando a través de numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones y utilizando distintos tipos de diseños epidemiológicos, produce resultados similares o compatibles.
4. **Aplicabilidad:** Es la posibilidad de que los resultados encontrados puedan aplicarse a la población donde se pretende implementar la guía, teniendo en cuenta factores culturales, organizacionales, económicos, etc.
5. **Impacto clínico:** Es importante considerar si el potencial beneficio de una intervención es lo suficientemente importante para justificar que la recomendación sea utilizada en la práctica. Esto dependerá del tamaño del efecto comparado con ausencia de intervención u otro tratamiento alternativo, el riesgo inherente al tratamiento y los costos.

Se evaluaron diversos modelos para la formulación de los grados de recomendación, y luego de un proceso de consenso se seleccionó el denominado **Sistema GRADE** ⁶ por poseer características convenientes (relación entre el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación, simplicidad para los médicos usuarios de la guía, suficientes (pero no demasiadas) categorías, consistencia con otros modelos para formular recomendaciones y claridad del significado de cada grado de recomendación en relación al balance entre riesgos y beneficios). Cabe aclarar que los **metanálisis** fueron incluidos en la **categoría A (tabla 1)**.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La elaboración de la guía finalizó en **abril de 2007**. Se ha considerado su **revisión y actualización cada 5 años**. En caso de la aparición de evidencia científica relevante antes del mencionado período, esas nuevas recomendaciones serán publicadas en las **páginas Web de las diversas sociedades científicas** y en la **página oficial del Plan Nacional de Sangre del Ministerio de Salud**.

APLICABILIDAD

El desarrollo de estrategias planificadas para la **difusión e implementación de las guías** favorecen la efectividad y adherencia a las mismas. La **implementación** involucra acciones relacionadas con la introducción del cambio propuesto a las prácticas actuales. ^{7 8 9}

La **estrategia óptima para el ámbito local** deberá ser diseñada luego de una evaluación rigurosa de aspectos tales como:

- identificación de profesionales involucrados en la implementación
- identificación de la población usuaria
- análisis de la diferencia entre la práctica actual y la propuesta
- la evaluación de los potenciales obstáculos
- análisis de costos de implementación

La responsabilidad de la **difusión** para la aplicación de las guías descansa en la profesión médica, es decir sobre las autoridades de salud pública en todos los niveles, las sociedades científicas, los colegios médicos de todo el país y finalmente los médicos que reciben, directa o indirectamente, la capacitación para su uso.

MEDICIÓN DEL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

Resulta imprescindible diseñar estrategias que permitan medir el **impacto de la implementación de la guía** a través del tiempo y que permitan identificar debilidades del proceso para ejecutar medidas de mejora. ¹⁰ Los programas de monitorización deben estar basados en indicadores específicos, los cuales deben ser establecidos previamente. Los **comités hospitalarios de transfusiones** o un sustituto de ellos (un profesional médico) en las instituciones pequeñas, serán responsables de diferentes funciones como por ejemplo, auditar el uso clínico de la sangre por medio de la recolección de datos y la comparación de **indicadores**. Los comités deberán desarrollar métodos sencillos, prácticos y confiables para la colección de datos y el análisis de los mismos.

Ejemplos de **indicadores a nivel hospitalario** incluyen:

- Cambios en las prácticas transfusionales:
 - uso de sangre entera vs uso de componentes de la sangre
 - número de transfusiones realizadas en concordancia con las guías nacionales
 - número de transfusiones realizadas no concordantes con las guías nacionales
 - número de unidades antológicas colectadas.
 - número de productos descartados
- Número total de unidades transfundidas
- Número de unidades transfundidas/Número de pacientes hospitalizados
- Reacciones adversas de transfusión

TABLA 1: Formulación de los Grados de Recomendación

| Grados de Recomendación | | Beneficios vs. riesgos | Calidad metodológica de la evidencia científica | Implicancias |
|-------------------------|---|--|--|--|
| Denominación | Descripción | | | |
| 1A | Fuerte recomendación Evidencia científica de alta calidad metodológica | Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa | ECAs sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes | Fuerte recomendación que puede ser aplicable en la mayoría de los pacientes y circunstancias, sin reservas |
| 1B | Fuerte recomendación Evidencia científica de moderada calidad metodológica | Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa | ECAs con importantes limitaciones metodológicas o excepcionalmente evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes | Fuerte recomendación que puede ser aplicable en la mayoría de los pacientes y circunstancias, sin reservas |
| 1C | Fuerte recomendación Evidencia científica de baja calidad metodológica | Las ventajas o beneficios compensan claramente los riesgos, o viceversa | Estudios observacionales o serie de casos | Fuerte recomendación que podría cambiar con el advenimiento de nueva evidencia científica de mayor calidad metodológica |
| 2A | Débil recomendación Evidencia científica de alta calidad metodológica | Las ventajas o beneficios quedan balanceados con los riesgos | ECAs sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes | Débil recomendación. La mejor conducta puede diferir dependiendo de la circunstancia particular del paciente o los valores sociales. |
| 2B | Débil recomendación Evidencia científica de moderada calidad metodológica | Las ventajas o beneficios quedan balanceados con los riesgos | ECAs con importantes limitaciones metodológicas o excepcionalmente evidencia proveniente de estudios observacionales con resultados contundentes | Débil recomendación. La mejor conducta puede diferir dependiendo de la circunstancia particular del paciente o los valores sociales |
| 2C | Débil recomendación Evidencia científica de baja calidad metodológica | Existe incertidumbre en la estimación de los beneficios y riesgos. Las ventajas o beneficios podrían estar balanceados con los riesgos | Estudios observacionales o serie de casos | Muy débil recomendación. Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. |

RESUMEN

Síntesis de las Recomendaciones

A. RECOMENDACIONES PARA LA INDICACION DE CONCENTRADO DE GLOBULOS ROJOS (CGR)

A1. ANEMIA EN EDAD PEDIÁTRICA:

- 1.1 El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dl a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, explícitamente definida y documentada. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACION FUERTE)**
- 1.2 El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10 g/dl podría ser apropiado cuando hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O₂ que podría ser exacerbada por la anemia. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**
- 1.3 El uso de GR en pacientes asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACION FUERTE)**

A2. ANEMIA EN NEONATOS:

- 2.1 Utilizar la práctica de fraccionamiento de la unidad original a través del uso de bolsas satélites de pequeño volumen (por medio de conexión estéril o uso de bolsas cuádruples) que permitan alcanzar el vencimiento original. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2.2 Adoptar estrategias que permitan el desarrollo y la implementación de guías clínicas para decidir la transfusión. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2.3 Minimizar la pérdida de sangre secundaria a flebotomías. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2.4 El uso de eritropoyetina en neonatos prematuros podría ser razonable cuando el peso al nacer está entre 800-1.300 g, siempre que se informe a los padres que esta terapéutica no posee aceptación universal y que tiene aún inciertos efectos a largo plazo.¹⁰⁵ **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

A3. PACIENTES CRÍTICOS:

- 3.1 El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dl a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACION FUERTE)**
- 3.2 El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10g/dl podría ser apropiado cuando hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O₂ que podría ser exacerbada por la anemia. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**
- 3.3 El uso de GR en pacientes asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACION FUERTE)**
- 3.4 Los pacientes con enfermedad arterial coronaria moderada o estable pueden ser manejados con Hb de 6-7g/dl a menos que tengan evidencia de empeoramiento de la isquemia o infarto. Los pacientes con coronariopatía severa y sintomática deben mantener una Hb cercana a 9-10g/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**

A4. PERÍODO PERIOPERATORIO:

4.1 Tomar las medidas pertinentes para cada condición teniendo en cuenta la evaluación prequirúrgica (**ver Figura 1**). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACION FUERTE)**

4.2 No considerar un umbral determinado de Hb/Hto (ejemplo: 10/30) como criterio para realizar una intervención quirúrgica. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**

4.3 Para el perioperatorio seguir las mismas recomendaciones que para la población adulta teniendo en cuenta el cálculo de la pérdida estimada de sangre:

La **cantidad máxima de pérdida de sangre** que puede ser tolerada en niños (previo a la administración de CGR) puede ser calcularse a través de la siguiente **fórmula**:

$$MPS (ml) = [(Hto i - Hto f)/Hto m] \times VE \quad \text{Donde:}$$

MPS: máxima pérdida de sangre tolerable previo a la administración de CGR

Hto i: hematocrito inicial

Hto f: nivel mínimo Hto tolerable según la edad y las enfermedades subyacentes

Hto m: nivel medio del hematocrito definido como: $(Hto f + Hto i)/2$

VE: volemia estimada

4.4 Definir de acuerdo a la opinión del experto si es necesario un nivel de Hto f más elevado (neonatos pre término, cardiopatía congénita cianótica, falla respiratoria, etc.)

A5. CIRUGÍA CARDIOVASCULAR:

5.1 Establecer una estrategia que permita la utilización de glóbulos rojos suspendidos en plasma del mismo donante con el fin de minimizar la exposición a sangre alogeneica.

5.2 Preparar CGR de hasta 5 días posteriores a la fecha de extracción.

5.3 Para niños con edad inferior al año de vida utilizar CGR irradiados y leucorreducidos.

(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIONES FUERTES)

5.4 El uso de PFC en CCV está recomendado en pacientes con sangrado activo y tiempo de protrombina > a 1.5 sobre el normal. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.5 Las transfusiones de plaquetas en estos pacientes deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiendo descartado otras causas de alteración de la hemostasia y el sangrado por deficiencia de suturas) y/o cuando el recuento de plaquetas cae a niveles inferiores a $50 \times 10^9/l$. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

A6. ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS:

6.1 En pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia: mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl.

6.2 En pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia: mantener niveles de Hb entre 8-10 g/dl.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES DÉBILES)

A7. TALASEMIA MAYOR:

7.1 Seleccionar unidades ABO y Rh idénticas y otros antígenos compatibles (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente para los sistemas Duffy y Kidd).

7.2 Seleccionar unidades que hubieran sido leucorreducidas dentro de un período de tiempo no > 24 horas posteriores a la extracción de la unidad y que no superen las 72 horas post extracción.

7.3 Mantener al paciente con un nivel de Hb de 12g/dl y un nivel pre-transfusional de Hb entre 9-10g/dl.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES FUERTES)

A8. EXANGUINOTRANSFUSIÓN:

- 8.1** Considerar un procedimiento dentro de las primeras 9 a 12 horas de vida (EXT temprana) si el paciente presenta: anemia severa (Hb 0.5mg/dl/hora) en pacientes bajo tratamiento de fototerapia.
- 8.2** Considerar un procedimiento luego de las primeras 9 a 12 horas de vida (EXT tardía) en pacientes estables, recién nacidos de término con EHRN y un nivel de bilirrubina >20mg/dl.
- 8.3** Se recomienda el procedimiento isovolumétrico a través de dos accesos vasculares (para extracción e infusión).
- 8.4** Puede reemplazarse durante cada ciclo un máximo de 5 ml/kg o 5% de la volemia del paciente.
- 8.5** El total del volumen reemplazado debe ser igual al doble de la volemia del paciente.
- 8.6** El componente de elección es el CGR "o" o ABO compatible con el plasma materno y neonatal, Rh D idéntico al determinado en el neonato y negativo para todo antígeno globular determinado en la identificación de anticuerpos irregulares maternos.
- 8.7** El Hto de la unidad debe ser entre 50% y 60%.
- 8.8** El cálculo para estimar el volumen a infundir es el siguiente:
- Volumen total (ml) = peso del paciente (kg) x 85 a 100ml/kg x 2**
Volumen absoluto de CGR (ml) = volumen total x 0.45 (Hto deseado)
Volumen real de CGR (ml) = volumen absoluto/Hto de la unidad
Volumen necesario de PFC= vol absoluto requerido- volumen real
- 8.9** La edad óptima de la unidad es de hasta 5 días.
- 8.10** La irradiación del componente es un requisito ineludible en pacientes que hayan recibido transfusiones intrauterinas y es recomendable en pacientes que no las hayan recibido. Una vez irradiado el componente debe ser transfundido dentro de las 24 horas post-irradiación.
- 8.11** Debido a las potenciales complicaciones relacionadas con el procedimiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante el mismo, el que debe ser llevado a cabo por personal experimentado y debidamente entrenado.

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES FUERTES)

B. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS (CP)

B1. SELECCIÓN DEL CP SEGÚN ABO y Rh:

- 1.1 Respetar el grupo ABO de los CP tanto como sea posible. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
- 1.2 La administración de plaquetas ABO no idénticas es una práctica transfusional aceptable, en particular cuando hay escasez de concentrados plaquetarios o cuando el paciente requiere plaquetas HLA compatibles y las mismas no son ABO idénticas. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN MUY DÉBIL)
- 1.3 Las plaquetas grupo O sólo podrán ser usadas para pacientes de grupos A, B y AB si se ha realizado la determinación del título de isohemaglutininas y éstas no presentan altos títulos de anti-A y anti-B (>1:64)
- 1.4 Los bancos de sangre y servicios de hemoterapia deben estar alertas acerca de la posibilidad de hemólisis debida a transfusión de concentrados de plaquetas grupo O a pacientes de otros grupos ABO particularmente en niños. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
- 1.5 La transfusión de concentrados de plaquetas ABO no idénticos debe ser considerado como causa de refractariedad plaquetaria (ver la sección "Refractariedad plaquetaria"). (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

B2. TRANSFUSIONES PROFILÁCTICAS DE CP EN PACIENTES ESTABLES:

- 2.1 En pacientes con insuficiencia medular secundaria a aplasia medular, enfermedades hematológicas, quimioterapia, trasplante de médula ósea y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $10 \times 10^9/l$. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
- 2.2 En pacientes con ciertos tumores sólidos (especialmente en SNC, ginecológicos, melanoma, vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $20 \times 10^9/l$. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

B3. UMBRALES DE PLAQUETAS EN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS:

- 3.1 Cuando se efectúa una transfusión de plaquetas previo a todo procedimiento es crítica la realización del recuento post-transfusional, con el fin de verificar si se ha alcanzado el valor esperable.
- 3.2 La transfusión debe realizarse una vez que el paciente se encuentre en el ámbito donde se llevará a cabo el procedimiento e inmediatamente antes del mismo, evitando así, transfusiones innecesarias en caso de suspensiones.

| INTERVENCION | UMBRAL DE PLAQUETAS SUGERIDO | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|---|------------------------------|---|
| Neurocirugía | $\geq 100 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Biopsia hepática | $\geq 50 \times 10^9/l$ | MODERADO - DÉBIL |
| Bypass cardiopulmonar | $\geq 50 \times 10^9/l$ | ALTO - FUERTE |
| Cirugía mayor en leucemias | $\geq 50 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Endoscopia digestiva | $\geq 40 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Colocación de catéter central | $\geq 40 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar | $\geq 30 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Biopsia hepática por vía transyugular | $\geq 30 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Punción lumbar en LMA y otras patologías | $\geq 25 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Punción lumbar en LLA | $\geq 10 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |

B4. CONSUMO O SECUESTRO PLAQUETARIO (coagulación intravascular diseminada, microangiopatías trombóticas, hiperesplenismo, síndrome de Kasabach-Merritt):

- 4.1** La indicación transfusional y su dosis debe ser evaluada por el médico hematólogo, en base a estudios de laboratorio que precedan a la indicación.
- 4.2** En los casos de pacientes con hiperesplenismo que serán sometidos a una intervención quirúrgica, la transfusión de plaquetas deberá efectuarse inmediatamente antes de iniciar el procedimiento.

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES MUY DÉBILES)

B5. DISFUNCIÓN DE PLAQUETAS DE ORIGEN URÉMICO:

- 5.1** Prevenir o corregir la anemia severa en pacientes con insuficiencia renal para el tratamiento y profilaxis del sangrado urémico.
- 5.2** En pacientes urémicos con complicaciones hemorrágicas administrar desmopresina (DDAVP). Tener en cuenta su efecto hemostático rápido (pocos minutos), su duración de acción corta (4-6 horas), y la taquifilaxia con reducción de la eficacia hemostática después de la 2ª dosis.
- 5.3** La administración de crioprecipitado en pacientes urémicos acorta el tiempo de sangría y mejora las complicaciones hemorrágicas.
- 5.4** La administración de estrógenos conjugados por vía oral o endovenosa, a dosis elevadas, acorta el tiempo de sangría y reduce el sangrado urémico pero no mejora el funcionalismo plaquetario.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES FUERTES)

B6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- 6.1 Insuficiencia Medular:** Cuando la trombocitopenia está asociada con sangrado activo, en particular gastrointestinal, pulmonar y del SNC, indicar trasfusión de plaquetas para mantener un recuento > de $50 \times 10^9/l$. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 6.2 Destrucción periférica de origen inmunológico:** En las trombocitopenias severas por rápido consumo periférico por autoanticuerpos transfundir en presencia de sangrado gastrointestinal, hemorragia del SNC u ocular, independientemente del resultado del recuento de plaquetas previo tratamiento médico adecuado que es el único tratamiento etiológico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

B7. CONSUMO O SECUESTRO PLAQUETARIO:

- 7.1** Indicar transfusión de plaquetas cuando el sangrado está vinculado a la trombocitopenia y no a las causas del consumo o secuestro; esta indicación debe ser discutida entre el médico tratante y el hemoterapeuta.
- 7.2** La transfusión de CP deberá ser considerada en situaciones de severa trombocitopenia, en particular en pacientes con sangrado activo o con riesgo de sangrado (previo a un procedimiento invasivo). En estos casos se recomienda intentar mantener el nivel de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

B8. DISFUNCIÓN PLAQUETARIA:

- 8.1** Indicar transfusión de plaquetas independientemente del número de plaquetas ante la presencia de sangrado. Esta indicación debe ser monitoreada por el médico hematólogo tratante y el hemoterapeuta. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

B9. HEMORRAGIA MASIVA (Ver sección **Transfusión masiva**)

B10. REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA: Ante la sospecha refractariedad:

- 10.1** Seleccionar CP de plaquetas ABO compatibles para la transfusión. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 10.2** Seleccionar CP con < 48 horas de extraídas. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 10.3** Identificar la causa de la refractariedad. En caso que no sea de origen inmune, evaluar y abordar la condición clínica subyacente a la refractariedad. Descartada la causa no inmune, sospechar refractariedad aloinmune y realizar anticuerpos HLA. Si son positivos seleccionar donantes compatibles por técnica de linfotoxicidad (LCT) o técnica de inmovilización de antígenos específicos con anticuerpos monoclonales (MAIPA). No se recomienda detección de anticuerpos anti-HPA en la primera etapa de la investigación de la refractariedad. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES DÉBILES)**
- 10.4** Si se identifica la especificidad HLA y se encuentran donantes compatibles, administrar CP ABO idénticas HLA compatibles. Si la respuesta a los CP administrados es pobre, sospechar aloinmunización contra Ac anti-HPA o ABO, o una causa no inmune de refractariedad. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- 9.5** En pacientes para los que no se encuentran unidades compatibles podrían administrarse dosis más altas de CP provenientes de donantes múltiples. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- 10.6** Otro abordaje en pacientes con refractariedad persistente es la administración de IgG IV, esplenectomía y/o recambio plasmático terapéutico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

B11. TRANSFUSIÓN DE CP EN NEONATOLOGÍA:

11.1 Selección del componente: Seleccionar un CP ABO idéntico o con plasma ABO compatible con grupo ABO del receptor. La dosis indicada es 10 ml/Kg de un CP que contenga $5.5-6.5 \times 10^{10}$ plaquetas. Los CP deben estar irradiados. Indicar componentes leucorreducidos a pacientes pre-término bajo peso y/o con diagnóstico que justifiquen la administración de este tipo de componente (ver sección Leucorreducción).

11.2 Umbrales sugeridos para la transfusión de CP:

| SITUACIÓN CLÍNICA | RECuento DE PLAQUETAS | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|------------------------------|--|
| Paciente clínicamente estable (RNT o RNPT) sin signos de sangrado activo | $\leq 20 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Paciente clínicamente comprometido (RNT o RNPT) sin sangrado activo | $\leq 50 \times 10^9/l$ | ALTO - FUERTE |
| Paciente con sangrado activo | $\leq 100 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Paciente sometido a un procedimiento quirúrgico | $\leq 50 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Neurocirugías y bypass cardiopulmonar | $\geq 100 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |

11.3 Trombocitopenia autoinmune neonatal (TAN):

- 11.3.1** Seleccionar un CP cuyas plaquetas carezcan del antígeno al que está dirigido el anticuerpo. Ante la falta de disponibilidad de plaquetas compatibles (HPA-1a antígeno negativas) utilizar plaquetas maternas obtenidas por aféresis que deben ser lavadas para remover el aloanticuerpo presente en el plasma. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 11.3.2** CP obtenidos de familiares maternos podrían ser una fuente alternativa de plaquetas compatibles o plaquetas de donante único o múltiple. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 11.3.3** La administración de altas dosis de IgG IV ha demostrado ser efectiva en algunos casos de TAN. La dosis recomendada es de 0.4 g/kg/día durante 5 días ó 1g/kg/día durante 2 días consecutivos.
- 11.3.4** Si en la gestación anterior se produjo hemorragia cerebral ante la elevada probabilidad de recurrencia de trombocitopenia neonatal aloinmune en las siguientes gestaciones, administrar IgG IV a la madre. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

C. RECOMENDACIONES PARA EL USO DEL PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) Y CRIOPRECIPITADO

C1. AGRUPAMIENTO ABO Y SELECCIÓN DEL PLASMA A TRANSFUNDIR:

1.1 Primera opción: PFC de idéntico grupo ABO

1.2 Segunda opción: PCF grupo AB

1.3 Tercera opción: PFC grupo A para receptor B y PFC grupo B para receptor A. Ambos deberían poseer bajo título de aglutininas (tanto los PFC A como B deberán poseer aglutininas de bajo título y debe descartarse la presencia de hemolisinas).

1.4 No debe utilizarse Plasma o en receptores con otros grupos ABO, a excepción de situaciones críticas.

1.5 En neonatos no debería utilizarse PFC grupo o en pacientes no identificados como grupo o, debido a que la transfusión de volúmenes relativamente grandes podría dar lugar a una hemólisis inmune.

1.6 El PFC puede administrarse independientemente del Rh del receptor y no se requiere profilaxis anti-D en receptores D negativos que reciban PFC Rh D positivo si la técnica de separación de componentes es correcta.

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES FUERTES)

C2. DEFICIENCIA DE UN ÚNICO FACTOR DE COAGULACIÓN:

2.1 El PFC sólo puede utilizarse para reemplazar deficiencias aisladas hereditarias de factores de coagulación para los cuales no existan disponibles productos fraccionados libres de virus (déficit de factor V y de factor XI). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

2.2 Hipofibrinogenemia: El crioprecipitado puede utilizarse en pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita, disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia adquirida (CID, transfusión masiva) cuando los niveles de Factor I caen por debajo de 100 mg/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

C3. DEFICIENCIA DE MÚLTIPLES FACTORES DE COAGULACIÓN:

3.1 Coagulación intravascular diseminada (CID):

3.1.1 Se recomienda no usar PFC de manera profiláctica, independientemente de los resultados de las pruebas de laboratorio. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.1.2 El uso de PFC está justificado en pacientes que requieran procedimientos invasivos o con patologías que presumen riesgo de sangrado. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

3.1.3 En pacientes críticos se recomienda el uso de 30 ml/Kg en reemplazo de las dosis convencionales (10-15 ml/Kg). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

3.2 Reversión del efecto de anticoagulantes orales:

3.2.1 El efecto excesivo de los anticoagulantes orales puede ser revertido de diferentes maneras:

a. Suspensión de la droga anticoagulante. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

b. Administración de vitamina K parenteral (5 mg por inyección IV lenta en adultos y a razón de 30 µ/kg en niños). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

c. Cuando el RIN supera un valor de 8, aún en ausencia de sangrado, es recomendable el uso de vitamina K. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

d. Transfusión de PFC o concentrados de complejo protrombínico (CCP).

3.2.2 En el adulto se recomienda el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante y si no hay disponible CCP.

3.2.3 En pacientes pediátricos se recomienda siempre el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES FUERTES) (Las recomendaciones precedentes se hacen en base a evidencia científica recogida de estudios realizados con warfarina.)

3.3 Enfermedad hepática severa:

3.3.1 Se recomienda el uso de PFC para prevenir el sangrado en pacientes con enfermedad hepática con tiempo de protrombina por debajo del límite hemostático recomendado y que han de someterse a procedimientos invasivos. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.3.2 En caso de administrar PFC se recomienda reiterar los estudios de coagulación al finalizar la transfusión. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.4 Cirugía cardíaca:

3.4.1 No se recomienda el uso de PFC o PFC-patógeno activado de manera profiláctica en CCV. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.4.2 Se recomienda el uso de PFC cuando hay hemorragia y el RIN es > 1.5 sobre el normal. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.5 Transfusión Masiva: (Ver “Transfusión Masiva” en las recomendaciones para el uso de CGR)

C4. CRIOPRECIPITADO EN ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND:

4.1 El tratamiento supletorio ante sangrado debe realizarse con concentrados de factor VIII ricos en factor von Willebrand. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

4.2 Ante la imposibilidad de uso de concentrados por falta de disponibilidad, se pueden utilizar los crioprecipitados, tanto en el tratamiento del sangrado como en profilaxis si se justificase. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

C5. PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA:

5.1 El recambio plasmático terapéutico inmediato es el tratamiento de primera elección. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.2 Se recomienda realizar recambios de entre 30 y 60 ml/kg/día e incrementar el volumen en caso de mala respuesta o resistencia al tratamiento. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.3 Los recambios no deberían ser detenidos abruptamente sino de manera lenta, a efectos de evitar recaídas tempranas. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.4 Se recomienda la utilización de unidades de plasma pobre en crío como solución de recambio. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.5 Las transfusiones de plaquetas se hallan contraindicadas a menos que exista una hemorragia masiva que comprometa la vida o hemorragia en sistema nervioso en el contexto de trombocitopenia severa. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.6 PTT asociada a cáncer y trasplante de médula ósea: Se recomienda el uso de recambio plasmático terapéutico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5.7 PTT congénita: Se recomienda el uso de PFC en caso de actividad de la enfermedad. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

C6. REVERSIÓN DEL RIN PROLONGADO EN AUSENCIA DE SANGRADO:

6.1 No existe justificación para el uso de PFC para revertir la prolongación del RIN en ausencia de sangrado o de maniobras invasivas perentorias. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

6.2 El uso de PFC no está indicado en las siguientes situaciones:

- a. Reemplazo de volumen en niños o adultos. Los cristaloides son más seguros, económicos, y de mayor disponibilidad.
- b. Como líquido de sustitución en Recambio Plasmático Terapéutico (excepto PTT o Goodpasture)
- c. Alteración de los estudios de la coagulación sin evidencia de sangrado
- d. Aporte de proteínas plasmáticas.
- e. Aporte de inmunoglobulinas.

D. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA:

D1. Pre-depósito de sangre autóloga (PDL): Se recomienda la realización de PDL cuando para la selección del paciente se tiene en cuenta los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

D2. Hemodilución Aguda Normovolémica (HAN): Se recomienda el uso de HAN en todo tipo de cirugía y para permitir la cirugía en pacientes que objetan las transfusiones por razones de conciencia, cuando para la selección del paciente se tienen en cuenta beneficios, riesgos y contraindicaciones del procedimiento. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

D3. Recuperación intra-operatoria de Sangre (RIOS): Teniendo en cuenta en el proceso de selección del paciente los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento, se recomienda el uso de recuperación intra-operatoria de glóbulos rojos lavados en cirugía ortopédica **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)** y otras cirugías **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)** a efectos de reducir la exposición a sangre alogénica.

D4. Transfusión autóloga y uso de eritropoyetina (EPO): En el contexto de la transfusión autóloga se recomienda su uso **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

E. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE COMPONENTES IRRADIADOS:

| CONDICION | RIESGO DE EIVH AT | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|---|-------------------|---|
| <p>Síndromes de inmunodeficiencia congénita</p> <p>Pacientes candidatos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (autólogo o alogéneo)</p> <p>Transfusiones intrauterinas</p> <p>Transfusiones con componentes provenientes de familiares directos</p> <p>Transfusiones de plaquetas HLA seleccionadas</p> <p>Enfermedad de Hodgkin</p> <p>Pacientes en tratamiento con drogas análogas de la purina</p> <p>Toda transfusión de granulocitos cuando provienen de donantes alogénicos que no han donado médula ósea. (No deben ser irradiados los concentrados de granulocitos provenientes de un individuo que ha sido el donante de médula ósea del receptor)</p> | ALTO | BAJO - FUERTE |
| <p>Leucemia aguda</p> <p>Linfoma no Hodgkin</p> <p>Tumores sólidos con tratamiento intensivo de radioterapia-quimioterapia</p> <p>Exanguinotransfusión</p> <p>Transfusiones en neonatos pretérmino</p> <p>Pacientes sometidos a cirugía cardiovascular</p> <p>Receptores de trasplantes de órganos sólidos</p> | MODERADO | BAJO - FUERTE |

F. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE COMPONENTES CELULARES LEUCORREDUCIDOS:

F1. Uso de leucorreducción selectiva (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

F2. Uso de leucorreducción universal (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

F3. Prevención de la Reacción Febril no Hemolítica (RFNH): Cuando el paciente ha presentado dos o más RFNH consecutivas. En aquellos pacientes que necesiten soporte transfusional a largo plazo, aunque no hayan experimentado RFNH (pacientes con beta-talasemia mayor, anemia aplásica crónica, mielodisplasia, drepanocitosis, anemia de la IRC y hemoglobinuria paroxística nocturna) **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

F4. Prevención de la Refratariedad Plaquetaria: Para prevenir la aloinmunización y refratariedad plaquetaria en pacientes que debido a su enfermedad de base (por ejemplo: enfermedades oncohematológicas) requerirán del soporte transfusional sostenido con CP. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

F5. Disminución de la incidencia de infección por CMV:

Para prevenir la transmisión de CMV en pacientes trasplantados de médula ósea o inmunocomprometidos. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Para prevenir la transmisión de infección por CMV en pacientes embarazadas. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Para prevenir la transmisión de CMV en la transfusión intrauterina y en neonatos y niños hasta el año de vida (especialmente <3 meses) **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

F6. Reducción del rechazo de injerto en Trasplante de Médula Ósea (TMO) por Anemia Aplásica Severa y Hemoglobinopatías:

Para disminuir la probabilidad del rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa con probabilidad de recibir trasplante alogénico de médula ósea. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Para prevenir la alosensibilización HLA y las RFNHs en pacientes con anemia drepanocítica y beta-talasemia mayor candidatos a TMO. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

F7. Prevención de aloinmunización HLA en trasplante de órganos sólidos: Para prevenir aloinmunización HLA en pacientes candidatos a trasplantes de órganos sólidos. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Fecha de actualización y última revisión de las recomendaciones: Diciembre de 2011

TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS

1. ADAPTACIÓN A LA ANEMIA:

La consecuencia más importante de la **anemia** es una reducción de la **entrega de oxígeno (DO₂)** a los tejidos, la cual está determinada por: la concentración de **hemoglobina (Hb)** en la sangre, su **saturación**, la velocidad con la que la sangre circula hacia los tejidos (en general, el **gasto cardíaco**), y la **eficiencia** con la cual la Hb descarga el oxígeno a los tejidos. Está sujeta a controversia la definición acerca de cuál es el mínimo nivel de Hb y de DO₂ (denominado **DO₂ crítico**) por debajo de los cuales el consumo tisular de oxígeno está comprometido. En **adultos sanos** se demostró que el **DO₂ crítico** es inferior a 10 ml de O₂ /Kg/minuto cuando la concentración de **hemoglobina** es de 5g/dl. ¹¹ En **niños** sometidos a intervenciones quirúrgicas podría ser necesaria una concentración mayor de la hemoglobina por varias razones, entre las que están el requerimiento metabólico basal del niño sano, que es más alto que el de los adultos y el stress experimentado en este período, que hace que aumente el **consumo de oxígeno (VO₂)**.

La anemia disminuye la **capacidad de transporte de oxígeno**, sin embargo se debe tener en cuenta que **la cantidad de oxígeno entregada a los tejidos excede de dos a cuatro veces las necesidades del mismo en el individuo normal**. ¹² En **adultos**, cuando la concentración de la hemoglobina es inferior a 10 g/dl, se ponen en marcha varios procesos que aseguran que se mantenga el DO₂. Estos **procesos de adaptación a la anemia aguda** incluyen:

- aumento de la capacidad para extraer el oxígeno disponible
- aumento de la frecuencia del ritmo cardíaco, el volumen sistólico y el volumen minuto
- redistribución del flujo sanguíneo desde los órganos no vitales hacia el corazón y el cerebro a expensas del lecho vascular esplénico
- desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb, lo que implica una disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina
- aumento de la síntesis de eritropoyetina para estimular la producción medular de glóbulos rojos.

En los **niños** la fisiología cardiovascular y su respuesta de adaptación a la anemia son diferentes a las del adulto. La capacidad de adaptación del miocardio de los recién nacidos es limitada; la **frecuencia cardíaca normal** en reposo en el **neonato (140 ± 20 por minuto)** y en los **niños mayores (130 ± 20 por minuto)** son más altas que en los **adultos**, lo cual limita también la capacidad para aumentar el volumen minuto. ^{13 14 15}

En situaciones de alteraciones del rendimiento cardíaco, como consecuencia directa de las **cardiopatías congénitas**, la DO₂ se ve afectada. Los niños con cardiopatía congénita cianótica presentan concentraciones de Hb de hasta 22 g/dl, una situación rara en adultos. Estas altas concentraciones de hemoglobina aumentan la viscosidad de la sangre, pudiendo tener consecuencias negativas en el flujo microvascular de las redes capilares (más pequeñas en niños que en adultos).

Otra diferencia entre los adultos y los niños es la **proporción de hemoglobina fetal** en los recién nacidos. La Hb fetal hace que la curva de la saturación del oxígeno por la hemoglobina se desplace hacia la izquierda. ¹⁶ Además de las diferencias en la **curva de la disociación del oxígeno**, la alta concentración de Hb fetal también da lugar a cambios en viscosidad como resultado de la disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos. ¹⁷

Por otra parte, el **rango normal de concentración de la hemoglobina** cambia con la **edad**: ¹⁸

- 18.5 a 20 g/dl durante la primera semana de la vida
- 11.5 a 12 g/dl a los 2 meses
- 7 a 12 g/dl a los 12 meses
- 10 a 13.5 g/dl a los 9 años
- 10 a 14 g/dl en mayores de 12 años

2. EFICACIA DE LA TRANSFUSIÓN DE CGR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Al analizar los **estudios** que intentan responder a la pregunta si la **transfusión** mejora el **transporte y consumo de oxígeno** en **pacientes pediátricos** se detectó que son pocos y todos tienen **limitaciones metodológicas**:

- *Dos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con shock séptico^{19 20}, hay un estudio realizado en el postoperatorio de cirugía cardiovascular²¹ y un cuarto estudio analizando la cirugía de cateterización en pacientes con cardiopatía congénita cianótica.²² En estos estudios al comparar los parámetros hemodinámicos antes y después de la transfusión de CGR se constata un aumento de la concentración de Hb y por consiguiente, la oferta de O₂, sin embargo se observó un efecto variable sobre el consumo de O₂.*

De igual forma, hay pocos **estudios** realizados en **niños y neonatos** que tengan como puntos finales la **mortalidad y morbilidad**:

- *Una **cohorte prospectiva** de 1269 pacientes con malaria mostró que la transfusión de CGR disminuye la mortalidad cuando la Hb es < 4g/dl o cuando los pacientes tienen Hb < 5g/dl y tienen disnea.²³*
- *Otro estudio llevado a cabo en 2433 pacientes internados con anemia crónica o aguda sugiere que mantener una Hb > 5g/dl puede resultar beneficioso.²⁴*
- *Un **estudio retrospectivo** realizado en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCI) ha mostrado que la transfusión de CGR se asoció a mayor número de días de requerimiento de oxígeno, ventilación mecánica, uso de agentes vasoactivos, días de internación en UCI y estadía global en el hospital. Las conclusiones de este estudio poseen las limitaciones propias de un trabajo retrospectivo y otras (reconocidas por sus autores) como el método para controlar variables confundidoras, la categorización del diagnóstico (en relación a la severidad y pronóstico), la infección intrahospitalaria o morbilidad crónica y la leucorreducción de componentes transfundidos.²⁵*

Podemos encontrar **estudios no controlados** que sugieren que utilizar **estrategias restrictivas para decidir la transfusión** reduce la **exposición a sangre alogénea**:^{26 27 28}

- *Los pacientes incluidos en estos y otros estudios fueron sometidos a cirugías de craneosinostosis, trasplante hepático y cirugía cardiovascular tolerando niveles de Hb de 6g/dl sin presentar eventos adversos.²⁹*

Los **estudios observacionales** no proveen suficiente evidencia para realizar recomendaciones claras sobre **umbrales óptimos para decidir la transfusión** en **pacientes pediátricos**.

- *Recientemente ha sido publicado un **ensayo clínico aleatorizado** que incluye a 637 pacientes pediátricos internados en una UCI. Los umbrales de Hb establecidos para decidir la transfusión fueron similares a los seleccionados para el **TRICC trial** (7g/dl vs. 9g/dl). Tal como los resultados arrojados por el estudio en adultos, la **estrategia restrictiva** para decidir la transfusión demostró ser equivalente a la **estrategia liberal**, en relación al punto final de falla multiorgánica, y se asoció a una disminución del 44% de transfusión de CGR. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio solo incluye individuos de una población restringida de pacientes (pacientes estables internados en UCI) y no se pueden generalizar las conclusiones a pacientes pediátricos con severa hipoxemia, inestabilidad hemodinámica, sangrado activo o con cardiopatía cianótica.³⁰*

Las **recomendaciones**, entonces, provienen hasta el momento de los resultados de los **estudios** mencionados, de **opiniones de expertos** y de **guías de práctica clínica**, las que no pueden ser adoptadas sin ser analizadas y discutidas en forma multidisciplinaria para que sean apropiadas para las necesidades y posibilidades de cada contexto.

3. TRANSFUSIÓN DE CGR EN PACIENTES CRÍTICOS:

El **objetivo de la transfusión de CGR** es mejorar la **capacidad de transporte de oxígeno**.³¹ Sin embargo, mejorar la capacidad de transporte de O₂ sin que se logre el aprovechamiento de esa mejor capacidad de transporte por los tejidos tiene limitada relevancia. Estudios relacionados con la **eficacia de la transfusión de CGR** demuestran que la misma se asocia en forma categórica con un aumento en el transporte de oxígeno pero con poco impacto sobre el consumo de oxígeno tisular.³²⁻⁴⁴ Sin embargo, el problema clínico que se plantea es que hasta el presente es imposible identificar en forma prospectiva pacientes que responderán a las transfusiones de CGR con un aumento del consumo tisular de oxígeno.⁴⁵

- *Estudios iniciales realizados por Shoemaker (que incluye un metaanálisis)⁴⁶⁻⁵⁰ sugieren que niveles supranormales de transporte y consumo de O₂ se asocian a mejores resultados clínicos en pacientes críticamente enfermos.*
- *Ensayos clínicos randomizados prospectivos^{50 51} y un metaanálisis adicional⁵² no lograron confirmar dichos resultados y, por el contrario, sugieren la posibilidad de que la estrategia de transfundir CGR para alcanzar niveles superiores de transporte de O₂ que los establecidos (volumen minuto cardíaco > 4.5l/min/m², presión de oclusión de la arteria pulmonar < 18mmHg, transporte de O₂ > 600ml/min/m², y consumo de O₂ > 170ml/min/m²) puede resultar en peores resultados clínicos y en aumento de la mortalidad en pacientes críticos.*

La **tolerancia individual a la anemia** es uno de los factores más importantes para decidir la transfusión. Por ello se hace imprescindible evaluar la capacidad de cada paciente para compensar una disminución aguda de la concentración de la hemoglobina.

Hasta hace poco tiempo, la **transfusión de CGR** era considerada apropiada cuando se alcanzaba un determinado **valor de Hb o Hto**. El uso del denominado **umbral** como único factor para decidir la transfusión representa un concepto obsoleto y lo demuestra la mayoría de las guías de práctica clínica publicadas.⁵³⁻⁵⁷ En el paciente con sangrado activo, los valores de Hb y Hto pueden no ser indicadores confiables de la volemia real o de la entrega del oxígeno. En el pasado era ampliamente aceptado que con una **concentración de Hb < 10g/dl** el paciente debía ser transfundido antes de cualquier intervención quirúrgica. A pesar de no apoyarse en evidencia científica algunos autores mantuvieron ese criterio.⁵⁸

- *Muchos estudios se han realizado para evaluar las consecuencias de la anemia en pacientes sometidos a cirugías analizando la variable del umbral de 10g/dl como apropiado o no.^{59 60 61}*
- *Publicaciones relacionadas con la atención de pacientes Testigos de Jehová han demostrado que la anemia normovolémica es bien tolerada y concluyen que umbrales muy bajos de Hb pueden ser tolerados sin transfusión.^{61 62 63}*

Si bien al analizar las mencionadas publicaciones hay que tener en cuenta la probabilidad de **sesgos** provenientes de las **limitaciones metodológicas** de los estudios, parece ser apropiado concluir que los pacientes sanos y sin variables de comorbilidad asociada pueden tolerar sin consecuencias desfavorables concentraciones de Hb de aproximadamente **5 g/dl**. De estos datos se desprende la capacidad que tienen los pacientes en el período perioperatorio para tolerar la anemia extrema.

Del análisis de la **literatura de mayor calidad metodológica** relacionada con la **eficacia de las transfusiones de CGR** en poblaciones de **pacientes adultos** se rescatan:

- *Once ensayos clínicos aleatorizados controlados compararon una **estrategia restrictiva versus una liberal** en relación al establecimiento de un determinado umbral de Hto-Hb para decidir la transfusión de glóbulos rojos, y lo hacen en diferentes contextos clínicos.⁶⁴⁻⁷⁴*
- *De todos estos estudios, el **TRICC trial**^{69 70} (el estudio piloto y principal) constituye el primer **estudio controlado y aleatorizado** que incluye un gran número de pacientes. El objetivo del estudio fue analizar el resultado de la utilización de una **estrategia restrictiva (Hb entre 7 y 9)** versus una **estrategia liberal (Hb entre 10 y 12)** para transfundir a pacientes adultos internados en*

terapia intensiva sin hemorragia activa. Un total de 838 pacientes fueron incluidos en el estudio. El promedio de Hb antes de la intervención fue de 10.7 en el grupo liberal y 8.5 en el restrictivo. La mortalidad global a los 30 días fue similar en los dos grupos. Las complicaciones cardíacas (en particular el infarto agudo de miocardio y el edema pulmonar) fueron más frecuentes en los pacientes asignados al grupo liberal. Del análisis de subgrupos surge que la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo restrictivo en pacientes cuya gravedad era menor (APACHE \leq 20) y entre pacientes $<$ 55 años. Esto no ocurrió con los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.

- El resultado de un **metanálisis** ^{75 76} que incluye a 10 de los estudios mencionados y que analiza un total de 1780 pacientes confirma que el **umbral restrictivo** para decidir la transfusión reduce la proporción de pacientes transfundidos y el número total de unidades de CGR transfundidas. Asimismo, el uso de una estrategia restrictiva no afectó la mortalidad, la morbilidad cardíaca y el tiempo de permanencia en el hospital.

La **evidencia científica** sugiere que una **estrategia restrictiva** es al menos igualmente efectiva y probablemente superior que la **estrategia liberal** en **pacientes críticos**, y que un **valor de Hb** entre **7-9 g/dl** es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en esta situación. Se debe ser prudente con la aplicación clínica de los resultados que se desprenden del metanálisis debido a las **limitaciones metodológicas** de los estudios que incluye y a la preponderancia de los resultados del **estudio TRICC** sobre el resto.

3.1 Pacientes críticos con enfermedad cardiovascular:

El concepto que los pacientes con **enfermedad isquémica cardiovascular** se beneficiarían con niveles mayores de Hb que aquellos que no la padecen proviene del conocimiento de la fisiología del miocardio, de estudios en animales con cardiopatía simulada y de estudios clínicos llevados a cabo en pacientes sometidos a cirugía o internados en UCI. A pesar de hallazgos provenientes de **estudios experimentales y observacionales** sobre el riesgo de la anemia en pacientes con enfermedad cardiovascular, todavía hay limitada evidencia clínica que afirme que la transfusión de CGR aumente la **sobrevida** de estos pacientes con moderados niveles de anemia. ⁷⁷ Por otra parte, los datos existentes relacionados con este tópico específico no permiten definir un **umbral de Hto-Hb** precisos para la transfusión.

- Numerosos **estudios observacionales** sostienen que una **estrategia liberal** (**umbral de Hb \leq 9-10** para decidir la transfusión) no tiene mejores resultados que una **estrategia restrictiva** en pacientes con enfermedad cardiovascular. ^{78 - 82}
- Del **análisis de subgrupos** realizado a partir del **TRICC trial** ^{69 83} que toma como objeto de estudio a 327 pacientes con enfermedad cardiovascular, se desprende que la **estrategia restrictiva** para decidir la transfusión parece ser segura en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular con excepción de pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable. Los autores reconocen las limitaciones del análisis de subgrupos incluyendo la incapacidad de detectar diferencias clínicamente significativas dado el número de pacientes incluidos en los grupos.
- Un estudio publicado recientemente ⁸⁴ analiza los resultados de 24.112 pacientes con síndromes coronarios que habían sido incluidos en 3 grandes **ensayos aleatorizados** que los agrupa según hubieran recibido trasfusiones durante la internación. Los autores presentan un **análisis de supervida** utilizando **técnicas estadísticas multivariadas** y demuestran que el riesgo de muerte estimada es 3.94 veces mayor en pacientes que han recibido transfusiones comparado con los que no las recibieron, ajustando por variables tales como: riesgo de sangrado, tipo de infarto de miocardio y procedimientos a los cuales fueron sometidos. Del análisis de los datos se desprende que las transfusiones no se asocian a mayor supervida cuando el Hto se mantiene en un rango entre 20-25% y que están claramente asociadas con peores resultados cuando el Hto es $>$ 30%. Más aún la corrección de un nivel bajo de Hto durante el bypass cardiopulmonar incrementa la mortalidad.

Sin embargo varios estudios han demostrado la asociación entre anemia y morbilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

- Un **estudio retrospectivo** llevado a cabo en 1958 pacientes que se negaron a recibir transfusiones por motivos religiosos ha demostrado que existe un riesgo aumentado de muerte cuando la Hb prequirúrgica es $< 10\text{g/dl}$ en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente comparados con otra población de pacientes sin ella. ⁸⁵
- Un análisis realizado en 4.470 pacientes críticos internados en terapia intensiva encontró un incremento de la mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular y concentraciones de Hb $< 9.5\text{g/dl}$ comparado con pacientes anémicos con otros diagnósticos. ⁸⁶
- Es difícil excluir el efecto de los factores de confusión en estos **estudios de tipo cohorte**, pero similares conclusiones están sostenidas por un **estudio prospectivo de tipo caso control** realizado en 27 pacientes sometidos a cirugía vascular periférica. Los autores estudiaron la relación entre las complicaciones coronarias y la anemia y encontraron que un Hto de 28% (Hb=9) es el mejor predictor de la probabilidad de complicaciones. ⁸⁷
- Un **estudio multicéntrico prospectivo** examinó la relación entre el valor del Hto y la mortalidad durante la internación en el hospital de una serie de 6.980 pacientes consecutivos sometidos a bypass coronario único y encontró que los pacientes con Hto $< 19\%$ tuvieron una mortalidad dos veces más alta que aquellos con Hto $> 25\%$. ⁸⁸
- La **cohorte retrospectiva** analizada por Wu y col. que incluye 79.000 pacientes > 65 años con diagnóstico primario de infarto agudo de miocardio agrupados de acuerdo al valor de Hto al ingreso al hospital, demuestra que había una reducción de la mortalidad a 30 días cuando los pacientes recibían una transfusión de CGR con un Hto inicial $< 33\%$, mientras que la transfusión de CGR se asoció a un incremento de la mortalidad a 30 días en pacientes con Hto inicial $> 36.1\%$. Los autores concluyen que sus datos sugieren que los pacientes añosos con infarto agudo de miocardio se ven beneficiados con las transfusiones cuando el Hto inicial es de 30% y posiblemente 33%. Este estudio presenta importantes **limitaciones metodológicas** que incluyen: su naturaleza retrospectiva, la falta de relación temporal entre el Hto, las transfusiones y la mortalidad, y la significación estadística al límite debido a la cantidad de sujetos incluidos en el estudio. ⁸⁹

Estos últimos estudios mencionados sugieren que un **valor umbral de Hb** entre **9–10g/dl** es más apropiado que valores más bajos en pacientes con coronariopatías. De todas formas estos estudios representan un nivel de evidencia bajo y no excluyen la posibilidad que niveles más altos o más bajos de Hb pudieran ser óptimos en este subgrupo específico de pacientes.

Recomendaciones para la indicación de CGR en pacientes pediátricos críticos:

1. El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dl a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACION FUERTE)**
2. El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10g/dl podría ser apropiado cuando hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O₂, que podría ser exacerbada por la anemia. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**
3. El uso de GR en pacientes asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACION FUERTE)**
4. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria moderada o estable pueden ser manejados con Hb de 6-7g/dl a menos que tengan evidencia de empeoramiento de la isquemia o infarto. Los pacientes con coronariopatía severa y sintomática deben mantener una Hb cercana a 9-10g/dl. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**

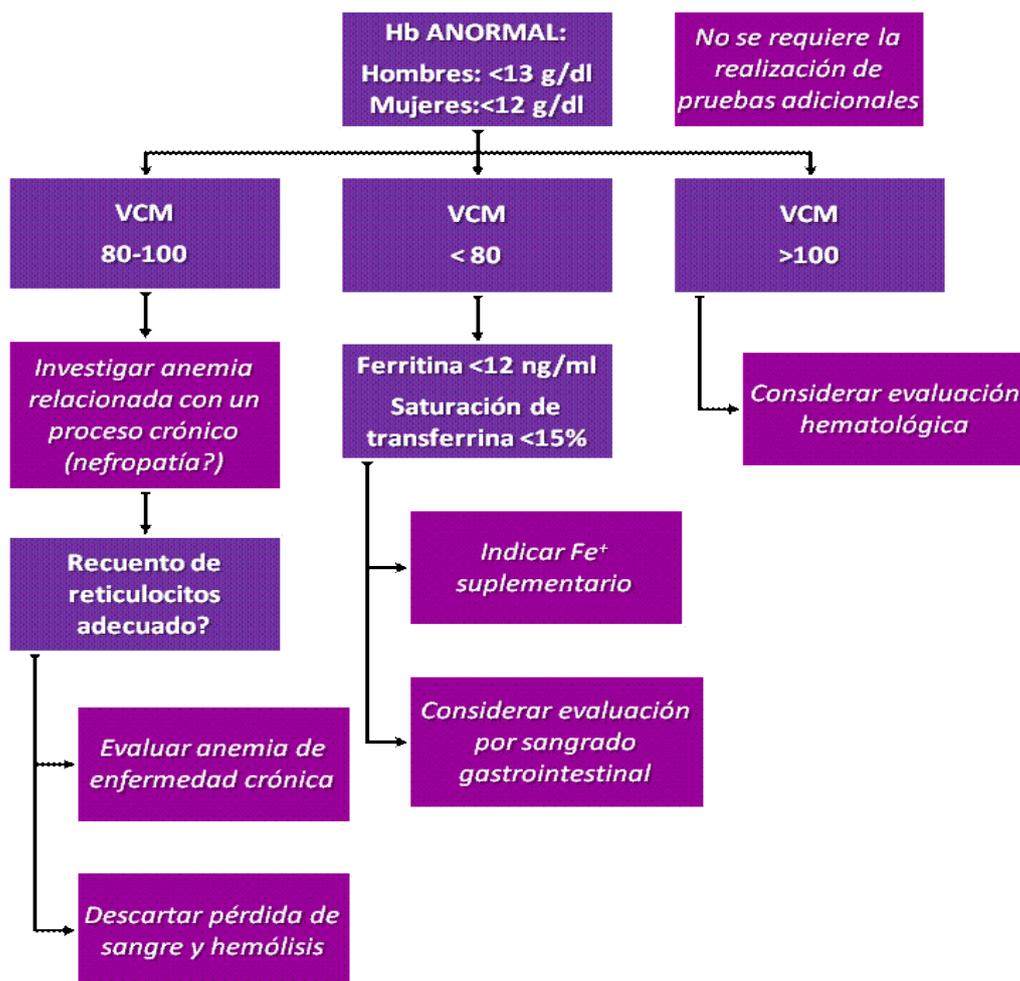
4. SOPORTE TRANSFUSIONAL PERIOPERATORIO:

4.1 Período preoperatorio:

Estudios demuestran que la **anemia no diagnosticada** previamente es identificada en el 5 al 75% de los pacientes que son sometidos a **cirugías electivas**, dependiendo de la presencia de comorbilidad asociada.^{90 91 92} Cuando la anemia preoperatoria no es corregida y entonces el paciente requiere transfusiones en el período intra y post quirúrgico se ha demostrado su asociación con un aumento de la **morbilidad** luego de la cirugía incluyendo un incremento de la tasa de infección post operatoria y **mortalidad**.^{93 94 95 96}

En relación al **nivel de Hto-Hb óptimo** para proceder a la realización de una intervención quirúrgica, era ampliamente aceptado que con una **concentración de Hb** por debajo de **10g/dl** el paciente debía ser transfundido⁹⁷ aún cuando no había evidencia científica que sostuviera este criterio. Numerosos estudios descriptivos han demostrado que la anemia es bien tolerada en pacientes quirúrgicos⁹⁸⁻¹⁰² y que los pacientes se adaptan a niveles de Hb de hasta **4.5g/dl**.^{103 104}

FIGURA 1: Evaluación de pruebas de laboratorio para descartar anemia en el período perioperatorio.¹⁰⁵



4.2 Período intraoperatorio:

En el contexto **intraoperatorio** la tolerancia a la anemia se ve influida por diversos factores que impactan en el **consumo tisular de O₂**: la actividad muscular, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la actividad simpática y el estado metabólico.¹⁰⁵ Por otra parte, el aumento del **volumen minuto (VM)** en respuesta a la anemia normovolémica aguda es diferente en el paciente bajo anestesia. El aumento en el VM en pacientes despiertos se produce a expensas de un aumento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ En contraste, el aumento del VM en pacientes anestesiados es causado solamente por un aumento en el volumen sistólico.¹¹⁰ En estos pacientes, por lo tanto, la taquicardia en el contexto de la anemia aguda, debe ser considerada como signo de hipovolemia, debiendo manejar el cuadro con cristaloides y/o coloides con el fin de alcanzar la normovolemia.

Para reducir la **demanda de O₂** en este período hay que tener en cuenta **4 aspectos** fundamentales:

- asegurar el volumen intravascular óptimo
- proveer la analgesia adecuada
- proveer oxígeno suplementario
- mantener la normotermia

La decisión de la **transfusión en el período intraoperatorio** debe estar basada principalmente en la **pérdida concurrente de sangre** y la **inestabilidad hemodinámica** del paciente¹¹¹ y como dato adicional en la medición de la Hb.¹¹² Ante una pérdida aguda de sangre, el nivel de Hb previo a la hemorragia, la magnitud del sangrado y la existencia de factores de comorbilidad asociados pueden alterar la respuesta fisiológica a la pérdida aguda de sangre y son los parámetros que deben tenerse en cuenta al decidir la transfusión. Los efectos de la anemia deben ser considerados en forma independiente de aquellos ocasionados por la reducción del volumen circulante.

La **clasificación de hemorragia aguda** de acuerdo a la magnitud del sangrado permite diferenciar los signos clínicos de la anemia aguda. En general, con una pérdida < 15% de la volemia no hay manifestación clínica, excepto una taquicardia moderada. Una pérdida del 15 al 30% produce taquicardia y disminución de la presión del pulso y pacientes no anestesiados pueden presentar ansiedad. Una pérdida de la volemia de 30-40% se traduce en marcada taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica. Una pérdida > 40% es un evento con potencial impacto sobre la vida del paciente, que se acompaña de taquicardia, hipotensión, presión de pulso débil, gasto urinario bajo y estado mental marcadamente deprimido. Se debe destacar que estos signos y síntomas pueden estar enmascarados por el efecto de la anestesia u otras drogas.¹¹³

El mantenimiento de la **normovolemia** a través de la **infusión de soluciones cristaloides y/o coloides** es indispensable. Se encontró una relación entre la rapidez de corrección del shock hemorrágico y la sobrevida de los pacientes. Para *Wienczek*¹¹⁴, cuando un estado de shock se prolonga durante más 30 minutos con una presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg, la mortalidad asciende a 62%. De acuerdo a este trabajo la administración de expansores de la volemia en forma precoz permitiría disminuir el tiempo necesario para corregir un estado de shock hemorrágico y así mejorar la sobrevida del paciente.

En relación a la selección apropiada de la **solución expansora** del volumen sanguíneo, aún es incierto si la elección de un determinado fluido en lugar de otro impacta en los resultados de los pacientes. Se han llevado a cabo varios metanálisis con el fin de resolver esta cuestión en poblaciones de pacientes críticos:^{115 - 120}

- *Un metanálisis incluyó 24 estudios que involucran a un total de 1.419 pacientes y sugiere que la administración de albúmina resulta en un incremento del riesgo absoluto de muerte de un 6% comparado con los pacientes que recibieron cristaloides.*¹¹⁵
- *Sin embargo, un metanálisis subsecuente que analiza 55 estudios que incluyen un total de 3.504 pacientes, examina los efectos de la resucitación con albúmina como factor de riesgo de muerte, no encontrando un incremento significativo del riesgo.*¹¹⁶
- *Ante el conflicto generado por estos resultados, recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que comparó el uso de albúmina con el uso de solución salina en pacientes internados en UCI, no detectando diferencias en la tasa de mortalidad a 28 días.*¹²¹

La principal limitante del **valor diagnóstico del Hto** en situaciones de **pérdida aguda de sangre** es el efecto confundidor secundario a la administración de fluidos intravenosos. ^{122 123 124 125}

La **transfusión de CGR** permite el mantenimiento de transporte de oxígeno en algunos pacientes. Los **signos tempranos de circulación inadecuada** son taquicardia, hipotensión, extracción de O₂ > 50%, y PvO₂ (presión venosa de oxígeno) < 32mmHg. ^{126 127 128} La severidad del shock, la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos de resucitación y la pérdida concurrente de sangre podrían ser **parámetros para guiar la transfusión de CGR**, con el objetivo de mantener la Hb >7g/dl. ¹²⁹

Recomendaciones para el abordaje del paciente pediátrico en el periodo perioperatorio:

1. Realizar evaluación prequirúrgica y tomar las medidas pertinentes según cada condición. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACION FUERTE)**
2. No tomar un umbral determinado de Hb/Hto (ejemplo: 10/30) para realizar una intervención quirúrgica. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACION FUERTE)**
3. En el perioperatorio seguir las mismas recomendaciones que para la población adulta teniendo en cuenta el siguiente **cálculo de la pérdida estimada de sangre:**

La **cantidad máxima de pérdida de sangre** que puede ser tolerada en niños (previo a la administración de CGR) puede ser calcularse a través de la siguiente **fórmula:**

$$MPS (ml) = [(Hto i - Hto f)/Hto m] \times VE \quad \text{Donde:}$$

MPS: máxima pérdida de sangre tolerable previo a la administración de CGR

Hto i: hematocrito inicial

Hto f: nivel mínimo Hto tolerable según la edad y las enfermedades subyacentes

Hto m: nivel medio del hematocrito definido como: $(Hto f + Hto i)/2$

VE: volemia estimada

Por ejemplo: Si un niño pesa 25kg tendrá una volemia estimada de $25 \times 70 = 1750ml$. Si ese niño ingresa a la cirugía con un Hto inicial de 36% y el Hto final (límite deseado) es de 21%, al aplicar la fórmula descrita la MPS tolerable previo a la indicación de la transfusión de CGR sería de 730 ml (los cuales pueden ser reemplazados por soluciones cristaloides o coloides).

Tener en cuenta situaciones en las que de acuerdo a la opinión del experto resulte más beneficioso para el paciente definir un nivel de Hto f más elevado (neonatos pre término, cardiopatía congénita cianótica, falla respiratoria, etc.)

4.2.1 Soporte transfusional en Cirugía Cardiovascular (CCV): Selección de los componentes para cirugías cardiovasculares (CCV) complejas con utilización de bomba de circulación extracorpórea.

4.2.1. a. Concentrado de Glóbulos Rojos:

Los pacientes sometidos a **bypass cardiopulmonar** pueden sufrir las consecuencias provenientes de la hemodilución y de la alteración de la función plaquetaria, que inducen a un **estado alterado de la coagulación**. ^{130 131} Esta alteración es particularmente importante en **neonatos** debido a su escasa volemia. ^{132 133 134 135} Por otra parte, el **bypass** expone a la sangre del paciente a superficies no recubiertas de endotelio, provocando liberación de citoquinas y la activación del sistema complemento ¹³⁶ lo que puede llegar a generar edema generalizado, injuria miocárdica y falla multiorgánica. ^{137 138}

Con el objetivo de mitigar los efectos asociados a la **coagulopatía e inflamación** es que fue postulada la práctica de utilizar sangre entera (colectada no más de 48 horas previas a la cirugía) para purgar el circuito de la bomba en cirugías cardiovasculares a realizar en neonatos y pacientes pediátricos. Los que apoyan esta conducta argumentan que este procedimiento, a diferencia de usar CGR reconstituidos con PFC, mejora la hemostasia, disminuye el edema y la disfunción orgánica en el período postquirúrgico.

- Un **estudio prospectivo** realizado en población pediátrica mostró que en pacientes < 2 años sometidos a cirugía cardiovascular compleja el uso de sangre entera de < 48 horas post-extracción se asociaba a menor hemorragia postquirúrgica en comparación con los pacientes que fueron transfundidos con sangre reconstituida (CGR, CP y PFC), concluyendo que el resultado podría deberse a una mejor función hemostática de las plaquetas de la sangre entera. ¹³⁹
- Hallazgos similares fueron descritos en la población de adultos transplantados de hígado. ¹⁴⁰
- Sin embargo, esos resultados fueron muy discutidos, y en estudios recientes de mejor calidad metodológica se ha descrito que esta elección de componentes no posee ventajas bioquímicas ni clínicas en relación al uso de CGR reconstituidos con PFC. ^{141 142} Más aún, el uso de sangre entera se asociaría a mayor estadía en UCI, complicaciones por sobrecarga de volumen y requerimiento de ventilación mecánica asistida, demostrando que es logísticamente posible lograr la mínima exposición del paciente a CGR alogeneicos cuando son reconstituidos en PFC del mismo donante. ^{143 144}

Recomendaciones para el uso de CGR en CCV:

1. La evidencia disponible a favor del uso de sangre reconstituida, las inevitables limitaciones logísticas para disponer de sangre entera, la falta de evidencia científica de la ventaja de su uso y el requerimiento de componentes leucorreducidos en esta población de pacientes, son argumentos que permiten recomendar se establezca una estrategia que permita la utilización de glóbulos rojos suspendidos en plasma del mismo donante con el fin de minimizar la exposición a sangre alogeneica.
2. Preparar CGR de hasta 5 días posteriores a la fecha de extracción.
3. Para pacientes pediátricos con edad inferior al año de vida los CGR deberán ser irradiados y leucorreducidos.

(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIONES FUERTES)

4.2.1.b. Plasma Fresco Congelado (PFC):

Existen varios **estudios controlados** incluyendo adultos y población pediátrica acerca del impacto del uso de plasma en cirugía cardíaca central y vascular periférica. Hasta los 80's la utilización del plasma en forma profiláctica era una práctica habitual.¹⁴⁵ En los 90's el grupo de **Boldt** y colaboradores introdujo el uso de plasmaféresis preoperatoria en los procedimientos quirúrgicos de CCV con el fin de obtener plasma autólogo para el paciente.¹⁴⁶ En el año 2001 fue comunicado el fracaso del PFC autólogo para reducir los requerimientos de sangre en el bypass coronario.¹⁴⁷ Se publicaron 3 estudios en los que se usaban expansores como sustitutos ^{148 149}, uno de ellos en niños. ¹⁵⁰ La introducción de la inactivación viral del plasma, estimuló nuevamente la realización de estudios en los que se empleaba el plasma en CCV. ^{151 152}

- Cinco trabajos compararon el uso de PFC de manera profiláctica versus no utilización. De ellos, sólo uno sugiere un beneficio posible por el uso de PFC, mientras que los restantes mostraron que no hubo ninguna diferencia en el grado de hemorragia. En los otros trabajos que comparan PFC profiláctico versus administración de soluciones coloidales no fue detectada ninguna diferencia significativa en el efecto de la terapéutica y la pérdida de sangre. En uno de los estudios, efectuado en niños pequeños y en el que se utilizó PFC antes de realizar la CCV no se constataron diferencias en la cantidad del sangrado, observando que los requerimientos de transfusión fueron mayores en los niños que recibieron PFC.

Recomendación para el uso de PFC en CCV:

El uso de PFC en CCV está recomendado en pacientes con sangrado activo y tiempo de protrombina > 1.5 sobre el normal. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

4.2.1. c. Concentrado de Plaquetas (CP):

La **falta de evidencia científica** relacionada con el uso de componentes en la CCV queda demostrada por la amplia **variabilidad en su uso** en los estudios en pacientes adultos (3 a 83% para CGR y 0 a 40% para CP).¹⁵³ Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario desarrollan algún grado de sangrado microvascular secundario a una **disfunción plaquetaria transitoria y reversible** (asumida como la principal causa) ^{154 155 156} y a la **disminución de las plaquetas**.

- Un único **estudio prospectivo aleatorizado**, también en adultos, que incluyó a sólo 28 pacientes mostró que la administración profiláctica de plaquetas luego de la cirugía cardiaca no disminuyó el grado de hemorragia ni la cantidad de componentes transfundidos. ¹⁵⁷

Recomendación para el uso de CP en CCV:

Las transfusiones de plaquetas en estos pacientes deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiendo descartado otras causas de alteración de la hemostasia y el sangrado por deficiencia de suturas) y/o cuando el recuento de plaquetas cae a niveles inferiores a 50x10⁹/l. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

5. TRANSFUSIÓN MASIVA

Definición:

La **hemorragia no controlada** y, como consecuencia de ella, la **transfusión masiva (TM)** es una complicación frecuente del trauma y de las cirugías complejas. La **TM** se define comúnmente como el reemplazo de una volemia en un período de 24 horas. Una **definición dinámica**, tal como la transfusión de 4 ó más CGR en el período de 1 hora ¹⁵⁸ o el reemplazo del 50% de la volemia en el plazo de 3 horas, tiene mayor relevancia en el contexto clínico agudo. Un alto porcentaje de pacientes sometidos a TM evidenciarán **alteraciones de la hemostasia**, cuya incidencia variará según el contexto clínico (trauma penetrante, injuria cerebral, cirugía electiva) ^{159 160} y de acuerdo a la manera de definir la **coagulopatía** (los parámetros clínicos o de pruebas de laboratorio). La coagulopatía en la transfusión masiva es causada fundamentalmente por la **reducción del nivel plaquetas y de factores de la coagulación**.

A continuación se describen los **factores que contribuyen a las alteraciones de la hemostasia**.

5.1 Cristaloides:

En la cirugía electiva, la infusión rápida de **cristaloides** ha demostrado inducir cambios tromboelastográficos sugestivos del aumento de la liberación de trombina y de un estado de hipercoagulabilidad. ^{161 162} El trastorno inducido por los cristaloides es puesto en duda en estudios que comparan los efectos de los coloides en la coagulación y que utilizan cristaloides como control. ¹⁶³

5.2 Coloides:

Las **gelatinas** parecen no influir en el proceso de la coagulación excepto por su efecto de hemodilución. ¹⁶⁴ Sin embargo, muestras de sangre entera diluidas en dos diferentes soluciones de gelatina dieron como resultado una reducción de la calidad del coágulo (menor extensión de la formación de fibrina, reducción del coágulo) si se lo compara con el de una muestra diluida con solución salina. Se conoce que el **HES (hydroxy-ethyl-starch)**, coloide ampliamente usado, interfiere con el proceso de la coagulación y que tal efecto varía según la dosis y el tipo de solución administrada (a mayor dosis y mayor peso molecular, mayor impacto sobre la hemostasia).^{165 166} Además de sus efectos sobre la hemostasia, la infusión de volúmenes grandes de soluciones de HES produce hemodilución significativa. La caída de la concentración de hemoglobina y del recuento plaquetas, secundaria a la hemodilución puede comprometer hemostasia primaria.

- Un estudio publicado demuestra que las variables hemostáticas no se ven afectadas por la administración de coloides (aún luego del bypass cardiopulmonar) a menos que el volumen administrado sea superior a 20 ml/kg.¹⁶⁷

El impacto clínico de los efectos de las **soluciones de HES** en hemostasia sigue siendo confuso lo cual se debe a la imposibilidad de determinar el efecto del reemplazo de volumen teniendo en cuenta el contexto de la transfusión masiva en pacientes con sangrado activo, ya que en estos pacientes la hemostasia puede estar alterada por numerosos factores independientes del tipo de líquido de sustitución usado.

5.3 Hipotermia:

El mantenimiento de la **normotermia** durante y después de la cirugía es una medida importante para preservar la función hemostática y reducir pérdida de la sangre. La definición de **hipotermia** varía entre los diferentes estudios; sin embargo, la mayoría de las definiciones han utilizado temperaturas **< 35°C** para definirla.¹⁶⁸ La hipotermia retarda la actividad de la cascada de la coagulación, reduce la síntesis de los factores de coagulación, aumenta fibrinólisis y afecta la función plaquetaria.^{169 170 171} La hipotermia se ha asociado a un aumento del **riesgo de hemorragia severa y mortalidad**.^{172 173 174} Hay estudios que han demostrado que el efecto de la hipotermia se revierte tan pronto se alcanza una temperatura de **37°C**.

5.4 Niveles de Hematocrito-Hemoglobina:

La evidencia científica publicada ha demostrado que los **eritrocitos** participan en los procesos de **trombosis y hemostasia** a través de varios mecanismos.^{175 176 177} De acuerdo a estas publicaciones, los GR contienen adenosina difosfato que puede activar las plaquetas, activan la ciclooxigenasa plaquetaria, aumentan la síntesis de tromboxano A2 y podrían aumentar directamente la producción de trombina.¹⁷⁸ Otro mecanismo por el cual los eritrocitos modulan la hemostasia es por su efecto reológico. En circunstancias normales, el flujo de la masa roja es máximo en el centro de un vaso, desplazando las plaquetas hacia la periferia del mismo, de ese modo se optimiza la interacción de las plaquetas con endotelio dañado promoviendo la hemostasia.^{179 180} Por otra parte, **estudios experimentales** han demostrado que la transfusión de GR acorta el tiempo de sangría en pacientes anémicos y trombocitopénicos.¹⁸¹ Otro investigador publicó la relación entre mantener niveles de Hto superiores y la atenuación de la coagulopatía dilucional en pacientes pediátricos sometidos a CCV compleja.¹⁸² Si bien hasta el presente es incierto el valor de Hb y/o Hto requerido para prevenir o tratar un defecto primario de la coagulación, según los estudios experimentales mencionados, debería ser necesario mantener un Hto superior a 35% en pacientes con sangrado activo.¹⁸³

5.5 Niveles de Plaquetas:

La **trombocitopenia** resultante de la hemodilución ha sido planteada como la anormalidad hemostática más importante asociada a TM.¹⁸⁴ Esta situación ocurre en pacientes que reciben transfusiones que exceden 1.5 veces su propia volemia.¹⁸⁵ Luego del reemplazo de una volemia sólo el 35-40% de las plaquetas permanecen en la circulación.¹⁸⁶

5.6 Factores de la coagulación:

Es difícil discriminar el rol exacto de los **factores de la coagulación** en la fisiopatología de la **hemostasia** relacionada con la **TM**. Esto se debe a que el deterioro de la hemostasia tiene un origen multifactorial que combina la alteración de los factores con el grado variable de anemia y trombocitopenia.¹⁸⁷ La **severidad de la coagulopatía** es directamente proporcional al volumen de sangre perdido. La pérdida de 1 volemia y su remplazo por CGR remueve aproximadamente el 70% de los factores de la coagulación y en general no se asocia a diátesis hemorrágica.¹⁸⁸ En general, la hemostasia se ve comprometida solo cuando los niveles de los **factores de la coagulación** caen por debajo del 30% y por consiguiente el **tiempo de protrombina (TP)** y el **tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT)** se encuentran con una prolongación de 1.5 veces en relación al rango de referencia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la indicación de la transfusión de PFC o crioprecipitado no debe estar basada sólo en los mencionados estudios de laboratorio, debido a que los mismos pueden estar alterados en pacientes hipotérmicos.¹⁸⁹

El **fibrinógeno** es el primero de los factores en disminuir su concentración. Luego del reemplazo de 1.5 veces la volemia es probable que el fibrinógeno disminuya a una concentración de 1 g/l, nivel insuficiente para impedir la pérdida de sangre en el contexto de una hemorragia masiva. Asegurar niveles adecuados de fibrinógeno es crucial en el manejo de la hemorragia masiva quirúrgica. El **factor VII** es un factor crítico en la etapa de inicio del mecanismo de la coagulación. La exposición del factor tisular a la sangre, luego del daño endotelial, resulta en la adhesión al mismo de los ligandos de factor VII y factor VIIa. Debido a que los niveles de factor VII son inferiores en relación a otros factores, en situaciones de estímulo excesivo del factor tisular, podría haber una inadecuada cantidad de factor VII circulante. La funcionalidad de la hemostasia también depende de la regulación del **sistema fibrinolítico** y en particular del **activador del plasminógeno tisular (t-PA)**. En estas situaciones la regulación de la fibrinólisis a través del inhibidor del activador del plasminógeno, que es un potente inhibidor del t-PA, se encuentra reducido. El daño endotelial generalizado hace que la actividad antifibrinolítica local se encuentre deteriorada. ¹⁹⁰

6. SOPORTE TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS (LEUCEMIAS, APLASIAS, TUMORES SÓLIDOS)

El **requerimiento transfusional** en estos pacientes está determinado por diversos factores clínicos, de los cuales el más importante es el **tipo y esquema de tratamiento** usado para su enfermedad de base. ¹⁹¹ Los otros factores son: extensión de la enfermedad, fiebre, presencia de bacteriemia, infección micótica sistémica o sangrado. La **hipoxia tumoral** juega un rol fundamental, que se asocia la presencia de anemia y el peor pronóstico en pacientes con cáncer. ¹⁹² Diversos mecanismos impactan en la generación de la hipoxia intratumoral y uno de ellos es la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, reducción que puede ser secundaria a la anemia. ^{193 194} Asimismo, evidencia clínica convincente obtenida de estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer de cuello de útero, cabeza y cuello y pulmón, demuestra el impacto de la anemia en relación a la **radiosensibilidad del tumor**. Esos estudios sugieren que el nivel óptimo de Hb para pacientes que han de ser sometidos a radioterapia está en un rango que va de 12 a 15 g/dl. ^{195 196 197} Si bien la literatura científica relacionada con la **anemia y quimioresistencia** es más limitada, la oxígeno-dependencia ha sido demostrada para diversos agentes citotóxicos incluido el carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina. ^{198 199 200}

Por otra parte, la **anemia** ha sido identificada como un **factor pronóstico independiente de peores resultados** en cáncer de próstata, cabeza y cuello y cervical. ^{201 202 203 204} Hay evidencia que indica que se producen significativos cambios a nivel cardíaco, metabólico, y de las funciones cognitivas cuando la Hb cae por debajo de 12g/dl. ^{205 206 207} Los estudios que relacionan el empeoramiento de la calidad de vida, social, mental y emocional asociados a la anemia de pacientes con cáncer, tienen serias limitaciones por la dificultad para la medición objetiva de las variables dependientes o de resultado. ^{208 209 210}

Se han publicado numerosos estudios mostraron que el **tratamiento de la anemia con eritropoyetina alfa** mejora los resultados relacionados con la calidad de vida. ^{211 212 213 214 215} Sin embargo, en contradicción con estos resultados, ensayos multicéntricos controlados y aleatorizados publicados ^{216 217} y aún no publicados ²¹⁸ que incluyen a gran número de pacientes cáncer, han demostrado que la administración de **agentes estimulantes de la eritropoyesis** tales como **alfa Darbepoietin** (Aranesp, Amgen Inc.) y **alfa Epoetin** (Epoen, Amgen Inc. y Procrit, Productos Ortho Biotech) no sólo no mejoran la calidad de vida de los pacientes sino que también presenta **consecuencias indeseables**:

- aumenta la tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad (los estudios demostraron un incremento en la incidencia de episodios trombóticos)
- aumenta la tasa de progresión del tumor
- aumenta la incidencia de hipertensión arterial (en pacientes con hipertensión arterial no controlada)

En base a los hallazgos mencionados, la **FDA**²¹⁸ establece las siguientes **recomendaciones** para tener en cuenta si se decide administrar **agentes estimulantes de la eritropoyesis**:

- Usar la menor dosis posible a fin de aumentar gradualmente el nivel de Hb y evitar transfundir CGR.
- Realizar determinaciones de Hb dos veces por semana, durante 2 a 6 semanas, luego de ajustar la dosis de la droga, para asegurar que el nivel de Hb se mantiene estable.

- Disminuir la dosis de la droga si la Hb supera 12 g/dl o aumenta 1g/dl en un período de 2 semanas.
- Indicar agentes estimulantes de la eritropoyesis a pacientes anémicos que no están con tratamiento quimioterápico no ofrece beneficios y puede acortar su sobrevida y es, además, un riesgo potencial de progresión de la enfermedad.

Recomendaciones para la transfusión de CGR en anemias hipoproliferativas:

1. En pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia: mantener niveles de Hb de 10-12 g/dl.
2. En pacientes sometidos a tratamiento de quimioterapia: mantener niveles de Hb de 8-10 g/dl.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES DÉBILES)

7. TALASEMIA MAYOR:

Existe suficiente evidencia que justifica la transfusión de unidades **ABO y Rh idénticas** y otros **antígenos compatibles** (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente para los sistemas Duffy y Kidd) en poblaciones sometidas crónicamente a estímulos transfusionales (pacientes con **talasemia mayor y drepanocitosis**).²¹⁹⁻²²⁶ Para ello previo a la primera transfusión deberá estudiarse el fenotipo Rh y Kell del paciente con el fin de seleccionar la unidad de CGR con el fenotipo correspondiente, prevenir la aloinmunización y por consiguiente disminuir el riesgo de una reacción hemolítica tardía.²²⁷ Estos pacientes deben recibir **componentes leucorreducidos**. Es conveniente que la **leucoreducción** se realice dentro de un período de tiempo no mayor a 24 horas posteriores a la extracción de la unidad. La **edad de la unidad transfundida** no debe superar, en lo posible 72 horas post- extracción.

Umbral de Hb sugeridos para la transfusión:

Estudios observacionales^{228 229 230} y **recomendaciones de expertos**²³¹ sugieren mantener al paciente con un nivel de Hb de 12g/dl, con un nivel pre-transfusional de Hb entre 9 y 10g/dl basados en puntos finales relacionados con la calidad de vida de los pacientes.

Recomendaciones para la transfusión de CGR en pacientes con talasemia mayor:

1. Seleccionar unidades ABO y Rh idénticas y otros antígenos compatibles (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente para los sistemas Duffy y Kidd).
2. Seleccionar unidades que hubieran sido leucorreducidas dentro de un período de tiempo no mayor a 24 horas posteriores a la extracción de la unidad y que no superen en lo posible 72 horas post extracción.
3. Mantener al paciente con un nivel de Hb de 12g/dl.
4. Mantener un nivel pre-transfusional de Hb entre 9 y 10g/dl.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES FUERTES)

8. TRANSFUSIÓN EN NEONATOLOGÍA

8.1 Transfusión de pequeños volúmenes:

Con el fin de disminuir la exposición a donantes y por consiguiente los **riesgos a la transfusión alogénea**, varios grupos de investigadores sostienen la estrategia de transfundir una **dosis de 10 a 20 ml/kg de peso** del paciente, administrada en pequeñas alícuotas provenientes de una única unidad de CGR reservada para ese paciente en particular y almacenada hasta la fecha de su vencimiento. La factibilidad, efectividad y seguridad del procedimiento está adecuadamente documentada en ensayos clínicos.^{232 - 239} Si bien cada estudio difiere en la edad del producto utilizado, tipo de anticoagulante, medición de parámetros clínicos y de laboratorio, ninguno ha demostrado **consecuencias metabólicas adversas** tales como la hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalemia, hiperkalemia e hipernatremia.

8.2 Umbrales sugeridos para decidir la transfusión:

Se han publicado **estudios observacionales** que analizan diversos puntos finales, y que demuestran los **beneficios de las transfusiones** en esta población de pacientes:

- aumento del volumen minuto y del consumo de oxígeno ^{240 241 242 243}
- disminución de la frecuencia de apneas ^{244 245 246 247}
- aumento de la presión arterial y mejora en la oxigenación 12 horas posteriores a la administración de la transfusión en neonatos prematuros sometidos a ventilación mecánica asistida ²⁴⁸

Por otra parte se han llevado a cabo también varios **ensayos clínicos** ^{249 250 251 252} que, si bien tienen defectos metodológicos y carecen de poder analítico para evaluar puntos finales de importancia, estiman que la **transfusión** se asocia a menor frecuencia de **apnea** y a mayor **ganancia de peso**. El más reciente de los ensayos clínicos realizados en neonatos pretérmino sugiere que una **estrategia restrictiva** para decidir la transfusión de CGR se asociaría a **mayor frecuencia de eventos neurológicos adversos**. ²⁵³

La adopción estricta de **guías clínicas** para decidir la transfusión ha demostrado ser una práctica efectiva cuyo impacto se traduce en una disminución de los riesgos asociados a la transfusión y los costos hospitalarios, sin evidencia de consecuencias desfavorables para los pacientes. ^{254 - 258}

8.3 Eritropoyetina:

Está descrito que la **eritropoyetina (Epo)** podría reducir la transfusión de CGR en neonatos de alto riesgo. Sin embargo, y a pesar de que los **ensayos clínicos randomizados** ^{259 260 261 262} destinados a evaluar su uso presentan gran variabilidad con respecto a la población estudiada, el esquema de administración de eritropoyetina y los criterios transfusionales, concluyen que los pacientes que demostraron tener **mejor respuesta a la Epo** son los de mayor peso, más maduros y clínicamente más estables, población, por otra parte, con menos probabilidad de requerir transfusiones.

- *En neonatos críticamente enfermos, prematuros de muy bajo peso al nacer, la utilización de Epo no se refleja en el resultado esperable (disminución del número de exposiciones a donantes) como para que esto signifique una eliminación de la necesidad de transfusiones. Aún administrándola Epo tempranamente (en las primeras 2 semanas de vida) no reduce el número de transfusiones en neonatos prematuros de bajo peso, según un estudio multicéntrico realizado en Argentina.* ²⁶³

Con el uso de la **estrategia de fraccionamiento de la unidad original** aún los pacientes extremadamente prematuros y graves se beneficiarían, pudiendo ser manejados con mínimas exposiciones.

- *Un metanálisis demuestra los beneficios de la Epo en aquellos estudios que han utilizado además un criterio conservador para la transfusión.* ²⁶⁴
- *Sumado a esto, una revisión sistemática de estudios controlados llevada a cabo con el fin de evaluar la respuesta a la Epo en neonatos pretérmino y/o bajo peso, demostró que la administración temprana de la droga (antes de los 8 días de vida) se asoció a un aumento significativo de la tasa de retinopatía del prematuro (estadio 3).* ²⁶⁵

Recomendaciones generales para el manejo de la anemia en neonatos:

1. Utilizar la práctica de fraccionamiento de la unidad original a través del uso de bolsas satélites de pequeño volumen (por medio de conexión estéril o uso de bolsas cuádruples) que permitan alcanzar el vencimiento original. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Adoptar estrategias que permitan el desarrollo y la implementación de guías clínicas para decidir la transfusión. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
3. Minimizar la pérdida de sangre secundaria a flebotomías. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
4. El uso de Epo en neonatos prematuros podría ser razonable si el peso al nacer es de 0.8-1.3Kg, siempre que se informe a los padres acerca que esta terapéutica no posee aceptación universal y que tiene aún inciertos efectos a largo plazo. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

8.4 Exanguinotransfusión (EXT):

La **indicación primaria de la EXT** es la reducción de los niveles de bilirrubina no conjugada para prevenir **kernicterus** en pacientes que no responden a otros tratamientos. En la actualidad la **enfermedad hemolítica del recién nacido secundaria a incompatibilidad ABO** es la indicación más frecuente. El **objetivo** es la remoción de glóbulos rojos sensibilizados y del exceso de bilirrubina, con el beneficio de la prevención de la hemólisis y el kernicterus, y el reestablecimiento de valores normales de Hto sin que esto cause una sobrecarga cardíaca.

La definición del **momento de la realización de la EXT** está sujeta a controversia debido a que hay múltiples factores involucrados en esa **decisión**: evidencia de hemólisis, grado de anemia, tasa de incremento de la bilirrubina, edad gestacional y otras condiciones clínicas que pueden hacer al paciente más susceptible a la toxicidad cerebral por la bilirrubina (acidosis, hipoalbuminemia o asfixia). Las **indicaciones** actuales se basan en **observaciones clínicas**:

- Considerar un procedimiento dentro de las primeras 9 a 12 horas de vida (**EXT temprana**) si el paciente presenta: anemia severa (Hb $< 0.5\text{mg/dl/hora}$) en pacientes bajo tratamiento de fototerapia. ²⁶⁷
- Considerar un procedimiento luego de las primeras 9 a 12 horas de vida (**EXT tardía**) en pacientes estables, recién nacidos de término con EHRN y un nivel de bilirrubina $>20\text{mg/dl}$. ²⁶⁸

Recomendaciones para el procedimiento de exanguino-transfusión:

1. Se recomienda el procedimiento isovolumétrico por 2 accesos vasculares (para extracción e infusión).
2. Un máximo de 5 ml/kg o 5% de la volemia del paciente puede ser reemplazada durante cada ciclo.
3. El total del volumen reemplazado debe ser igual al doble de la volemia del paciente. ²⁶⁹
4. El componente de elección es el CGR "o" o ABO compatible con el plasma materno y neonatal, Rh D idéntico al determinado en el neonato y negativo para todo antígeno globular determinado en la identificación de anticuerpos irregulares maternos.
5. El Hto de la unidad debe ser entre 50% y 60%.
6. El cálculo para estimar el volumen a infundir es el siguiente:
Volumen total (ml) = peso del paciente (kg) x 85 a 100ml/kg x 2
Volumen absoluto de CGR (ml) = volumen total x 0.45 (Hto deseado)
Volumen real de CGR (ml) = volumen absoluto/Hto de la unidad
Volumen necesario de PFC= vol absoluto requerido- volumen real
7. La edad óptima de la unidad es de hasta 5 días.
8. La irradiación del componente es un requisito ineludible en pacientes que hayan recibido transfusiones intrauterinas y es recomendable en pacientes que no lo hayan hecho. Una vez irradiado el componente debe ser transfundido dentro de las 24 horas post-irradiación.
9. Debido a las potenciales complicaciones relacionadas con el procedimiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado por personal experimentado y debidamente entrenado.

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES FUERTES)

TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

1. CONCEPTOS GENERALES

Previo a la **transfusión de plaquetas** debe establecerse la **causa de la trombocitopenia**. Esto es crítico dado que las transfusiones de CP no están indicadas en todas las causas y podrían estar **contraindicadas** en ciertas condiciones clínicas (como trombocitopenia inducida por heparina, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica).

Una vez que se ha identificado la causa de la trombocitopenia, la decisión de transfundir al paciente no debe estar basada únicamente en el **recuento de plaquetas**, si no en la **evaluación clínica** del paciente.

Con el fin de **minimizar el requerimiento de CP** (debido al riesgo residual de la transfusión aunque se hubieran tomado todas las medidas pertinentes para asegurar su calidad) se deben evaluar los siguientes **parámetros**:

- Estado clínico del paciente (sangrado activo, hipertermia, esplenomegalia, grado de anemia)
- Producción, destrucción o disfuncionalidad plaquetaria
- Recuento de plaquetas en el momento de la indicación
- Tratamientos farmacológicos concomitantes (anfotericina, antiagregantes como AAS)
- Estado de la hemostasia
- Respuesta previa a la transfusión de CP
- Procedimientos invasivos a realizar

2. SELECCIÓN DEL COMPONENTE SEGÚN ABO Y RH:

Las plaquetas expresan **antígenos ABH** en su superficie, resultado de una mezcla de antígenos intrínsecos y extrínsecos, adsorbidos del plasma.²⁷⁰ La transfusión de plaquetas A a receptores O, comparada con la de transfusión de plaquetas **ABO compatibles**, resulta en una reducción de un tercio en la respuesta de la recuperación in-vivo de esas plaquetas. Las **ABO incompatibles** son removidas de la circulación en los primeros 10 a 30 minutos de la transfusión.^{271 272} La transfusión de plaquetas incompatibles para el ABO del receptor se refiere a incompatibilidad con el antígeno presente en las plaquetas y las isohemaglutininas del plasma que contienen los concentrados plaquetarios. El contenido de plasma de una unidad de aféresis es de 400-500 ml y en un rango entre 50 a 70 ml en plaquetas obtenidas de una unidad de sangre entera.

La presencia de isohemaglutininas en el concentrado de plaquetas de un donante o destinado a un receptor A o B puede producir **hemólisis** cuando el título de aglutininas supera 1:64. El riesgo es mayor si se trata de plaquetas de aféresis por el mayor volumen de plasma de la unidad en cuestión (título mayor de 1:64). La prevalencia de donantes con un elevado título de isohemaglutininas en el grupo O varía entre 10% y 20%.²⁷³ Es por esto que se recomienda reducir el volumen de plasma en el caso de plaquetas ABO no compatibles en las transfusiones a niños o neonatos.

La **formación de inmuno-complejos** en grandes cantidades luego de la transfusión de plaquetas y/o plasma incompatibles puede producir cambios en la inmunidad celular y en los procesos inflamatorios que contribuyen, al menos en parte, a las asociaciones adversas reportadas.²⁷⁴

- *Estudios realizados en pacientes oncohematológicos indican que aquellos que recibieron transfusiones de CP ABO no idénticas presentan peores resultados medidos en diversos puntos finales (refractariedad, duración de la remisión y aumento en la mortalidad).^{274 275 276}*
- *Asimismo 2 estudios que incluyen a pacientes sometidos a CCV demuestran que aquellos que recibieron al menos una transfusión de CP ABO no idéntica presentaron un mayor requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, tuvieron más días de estadía y mayor mortalidad hospitalaria.^{277 278}*

Recomendaciones para la selección del CP según ABO y Rh:

1. Respetar el grupo ABO de los CP tanto como sea posible. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. La administración de plaquetas ABO no idénticas es una práctica transfusional aceptable, en particular cuando hay escasez de concentrados plaquetarios o cuando el paciente requiere plaquetas HLA compatibles y las mismas no son ABO idénticas. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN MUY DÉBIL)**
3. Las plaquetas grupo O sólo podrán ser usadas para pacientes de grupos A, B y AB si se ha realizado la determinación del título de isohemaglutininas y éstas no presentantítulos de anti-A y anti-B altos (>1:64)
4. Los bancos de sangre y servicios de hemoterapia deben estar alertas acerca de la posibilidad de hemólisis debida a transfusión de concentrados de plaquetas grupo O apacientes de otros grupos ABO, particularmente en niños. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
5. La transfusión de concentrados de plaquetas ABO no idénticos debe ser considerado como causa de refractariedad plaquetaria (ver la sección “Refractariedad plaquetaria”). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3. INDICACIONES PROFILÁCTICAS:

3.1 Pacientes estables con insuficiencia medular (secundaria a aplasia medular, enfermedades hemato-oncológicas, quimioterapia, trasplante de médula ósea y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas):

El **abordaje profiláctico para la transfusión de CP** está basado en el concepto de mantener un mínimo recuento de plaquetas por encima del cual se prevenga el riesgo de una hemorragia que ponga en peligro la vida del paciente. ²⁷⁹ Las **bases fisiopatológicas** que sustentan las práctica de la transfusión profiláctica de plaquetas están basadas en **3 estudios** que sugieren que la transfusión de plaquetas podría proveer de la integridad y funcionalidad vascular necesaria para prevenir una hemorragia en pacientes con recuentos de plaquetas $<5 \times 10^9/l$. ^{280 281 282}

- Si bien un estudio temprano concluye que un umbral de plaquetas de $<20 \times 10^9/l$ es apropiado para considerar la transfusión profiláctica de CP, las conclusiones no deberían ser tomadas en cuenta sin cuestionamientos ya que una práctica habitual era el uso de ácido acetilsalicílico como antitérmico, con consecuencias sobre la funcionalidad plaquetaria. Cabe remarcar que los pacientes estudiados tenían también otros factores que predisponen al sangrado (fiebre, sepsis, CID) y aún así no presentaron hemorragias con recuentos por encima de ese valor. ²⁸³
- Existe una considerable cantidad de estudios que demostraron que un umbral de $10 \times 10^9/l$ es seguro en pacientes sin factores de riesgo adicionales tales como: sepsis, uso concomitante de determinadas drogas, otras anormalidades de la hemostasia, esplenomegalia marcada, fiebre persistente $> 38^\circ C$.
- Numerosos estudios coinciden en los resultados relacionados con diversos puntos finales (el mencionado umbral no aumenta la probabilidad de sangrado, ni de requerimiento de transfusión de CGR, y hay una marcada disminución del número de CP transfundidos).^{284 - 296} Más aún, algunos de ellos sostienen que el sangrado espontáneo rara vez se produce cuando el recuento es $\geq 5 \times 10^9/l$. ^{297 - 300}
- Asimismo, estudios de menor calidad metodológica confirman que los pacientes cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los localizados en SNC, ginecológicos, melanoma, vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) se beneficiarían al recibir transfusiones con umbrales iguales o superiores a $20 \times 10^9/l$. ^{301 302 303 304 305}

Recomendaciones para transfusiones profilácticas de CP en pacientes estables:

1. En pacientes con insuficiencia medular secundaria a aplasia medular, enfermedades hematológicas, quimioterapia, trasplante de médula ósea y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $10 \times 10^9/l$. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2. En pacientes con cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los localizados en SNC, ginecológicos, melanoma, vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de $20 \times 10^9/l$. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

3.2 Procedimientos Invasivos:

Si bien hay abundante literatura relacionada con la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes clínicamente estables, pocos son los que estudiaron el umbral de plaquetas apropiado en pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos y/o cirugías. Si bien se estableció (y ha sido ampliamente adoptada) por consenso general la necesidad de un recuento previo a la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos de $50 \times 10^9/l$ ³⁰⁶ esta recomendación no tiene evidencia científica de suficiente calidad metodológica que la sustente. La literatura reciente sugiere que un nivel de $50 \times 10^9/l$ resulta un requerimiento demasiado alto para determinados procedimientos como por ejemplo la biopsia hepática, la punción lumbar o la colocación de catéteres vasculares.

- Un estudio que realiza un **análisis multivariado de factores de riesgo** que predisponen al sangrado determinó que el mejor predictor de hemorragia durante un procedimiento no es el recuento de plaquetas previo al mismo sino la historia de sangrado reciente, debido a la alteración en la integridad del endotelio, lesiones mucosas locales o defectos anatómicos. ³⁰⁷ La experiencia del operador y las complicaciones relacionadas con el procedimiento en sí son otras variables de peso al momento de definir las causas de riesgo de sangrado. ³⁰⁸

Se han publicado numerosos artículos que estudiaron el nivel de plaquetas apropiado en diversos **procedimientos invasivos** en pacientes con trombocitopenia:

a. Biopsia hepática:

- La aceptada recomendación de la necesidad de un nivel de plaquetas de $50 \times 10^9/l$ para realizar este procedimiento se basa en 2 estudios que demuestran que el riesgo de sangrado en pacientes con este nivel de plaquetas no es mayor que el de pacientes con valores normales. ^{309 310}
- Un estudio más reciente propone que un recuento de plaquetas de $30 \times 10^9/l$ es seguro en pacientes sometidos a biopsia hepática por vía transyugular ya que demuestra que no hay mayor riesgo de sangrado con ese recuento que con recuentos mayores. Este estudio es **descriptivo y retrospectivo** y no posee un grupo control que incluya pacientes sin transfusiones previas al procedimiento. ³¹¹
- En la biopsia hepática transyugular la complicación potencial mayor es la ruptura de la cápsula hepática durante la toma de la muestra la cual ocurre en el 4.4% de los procedimientos con marcada influencia de 2 factores: la experiencia del operador y el tamaño del hígado. ^{312 313 314}

b. Fibrobroncoscopía y lavado broncoalveolar:

- Un **trabajo descriptivo prospectivo** tuvo como objetivo analizar el riesgo de epistaxis y hemorragia pulmonar en pacientes con trombocitopenia posterior a un trasplante de médula ósea. Todos los pacientes habían recibido transfusiones para mantener un recuento de plaquetas de $20 \times 10^9/l$. Se describen complicaciones en 7/58 (12%) pacientes trombocitopénicos, 77% de ellos presentaban un recuento inferior a $50 \times 10^9/l$ y 20% inferior a $20 \times 10^9/l$. Todos los episodios fueron leves o moderados, excepto un episodio de epistaxis severa ocurrida en un paciente que había presentado epistaxis previamente y que tenía un recuento de plaquetas de $18 \times 10^9/l$. ³¹⁵

- Un segundo **estudio de cohorte prospectiva** en adultos que analiza un total de 720 procedimientos en 38 pacientes post-transplante de pulmón y 659 con otros diagnósticos, demuestra que el riesgo de sangrado relacionado con el procedimiento es mayor en pacientes transplantados de pulmón. Asimismo concluye que la probabilidad de presentar hemorragia es independiente de parámetros de la coagulación, recuento de plaquetas, drogas inmunosupresoras e ingesta de aspirina. Se observó, sin embargo, que el riesgo de sangrado estaba relacionado con la duración del procedimiento (> 45 minutos) y con la edad de los pacientes (> 65 años). ³¹⁶

c. Colocación de catéteres centrales:

- Se han llevado a cabo diversos estudios descriptivos (prospectivos o retrospectivos) que coinciden en establecer como factor de riesgo de sangrado el nivel de experiencia del operador aún en pacientes con alteraciones de la hemostasia y trombocitopenia asociada. ^{317 318 319}
- Sólo un estudio establece asociación entre un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$ y riesgo de hemorragia severa. ³²⁰

d. Punción lumbar:

Las **punciones lumbares** pueden ser hechas con un recuento de plaquetas $> 10 \times 10^9/l$ en pacientes con **LLA**. ³²¹ En pacientes con **LMA** y otras patologías, las punciones lumbares deberán ser realizadas con un recuento superior a $25 \times 10^9/l$.

e. Cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar:

La **falta de evidencia científica** relacionada con el uso de componentes en la cirugía cardiovascular queda demostrada por la amplia **variabilidad** en su uso (3 a 83% para CGR y 0 a 40% para CP). ^{322 323}

Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario desarrollan algún grado de sangrado microvascular secundario a disfunción plaquetaria transitoria y reversible (asumida como la principal causa) y a la disminución del número de plaquetas. ³²³⁻³²⁸

- El único estudio aleatorizado que incluye a 28 pacientes mostró que la administración profiláctica de plaquetas luego de la cirugía cardíaca no disminuyó el grado de hemorragia ni la cantidad de componentes transfundidos. ³²⁹

Las **transfusiones de plaquetas** en estos pacientes deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiendo descartado otras causas de alteración de la hemostasia y descartando un sangrado quirúrgico) y/o cuando el paciente tiene un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$.

f. Otros procedimientos invasivos:

La **ausencia de evidencia** relacionada con la administración de plaquetas en otros procedimientos invasivos tales como la **biopsia transbronquial** ³³⁰, la **endoscopia digestiva** ³³¹, la **punción biopsia de médula ósea** y la **laparotomía**, hace que se asuma como nivel seguro de plaquetas un recuento $> 40 \times 10^9/l$, basado en un reconocido **consenso de expertos**. ³³²

Recomendaciones para transfusiones de CP ante procedimientos invasivos:

1. Cuando se efectúa una transfusión de plaquetas previo a todo procedimiento es crítica la realización del recuento post-transfusional, con el fin de verificar si se ha alcanzado el valor esperable.
2. La transfusión debe realizarse una vez que el paciente se encuentre en el ámbito donde se llevará a cabo el procedimiento e inmediatamente antes del mismo, evitando así, transfusiones innecesarias en caso de suspensiones.

TABLA 2: Recomendaciones de umbrales de plaquetas en procedimientos invasivos

| INTERVENCION | UMBRAL DE PLAQUETAS SUGERIDO | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|---|------------------------------|---|
| Neurocirugía | $\geq 100 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Biopsia hepática | $\geq 50 \times 10^9/l$ | MODERADO - DÉBIL |
| Bypass cardiopulmonar | $\geq 50 \times 10^9/l$ | ALTO - FUERTE |
| Cirugía mayor en leucemias | $\geq 50 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Endoscopia digestiva | $\geq 40 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Colocación de catéter central | $\geq 40 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar | $\geq 30 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Biopsia hepática por vía transyugular | $\geq 30 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |
| Punción lumbar en LMA y otras patologías | $\geq 25 \times 10^9/l$ | BAJO - FUERTE |
| Punción lumbar en LLA | $\geq 10 \times 10^9/l$ | MEDIO - FUERTE |

3.3 Destrucción periférica de origen inmunológico: (púrpura trombocitopénica aguda, trombocitopenias asociadas a enfermedades autoinmunes o a SIDA, etc.)

Recomendación:

La transfusión de plaquetas como medida profiláctica no está indicada, dada la fisiopatología de la plaquetopenia, debiendo ser consultado el médico hematólogo ya que estas afecciones requieren tratamiento médico, no transfusional, a excepción de pacientes que presenten hemorragia de SNC, de fondo de ojo o gastrointestinal activa. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.4 Consumo o Secuestro Plaquetario: (coagulación intravascular diseminada, microangiopatías trombóticas, hiperesplenismo, síndrome de Kasabach-Merritt)

Recomendaciones:

1. La indicación transfusional y su dosis debe ser evaluada por el médico hematólogo, en base a estudios de laboratorio que precedan a la indicación.
2. En los casos de pacientes con hiperesplenismo que serán sometidos a una intervención quirúrgica, la transfusión de plaquetas deberá efectuarse inmediatamente antes de iniciar el procedimiento.

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES MUY DÉBILES)

3.5 Disfunción plaquetaria:

- Secundaria a drogas antiplaquetarias (AAS o clopidrogel)
- Secundaria a enfermedades congénitas (Enf. de Glanzmann)
- Secundaria a uremia: Aunque no se ha conseguido dilucidar completamente la patogenia de la diátesis hemorrágica en la uremia, los estudios realizados apuntan hacia la existencia de una alteración de la funcionalidad plaquetaria de su interacción con el subendotelio vascular, ya que no se han descrito alteraciones importantes de la coagulación o la fibrinólisis en estos pacientes. ^{333 334 335}

Recomendaciones para prevenir o tratar disfunción plaquetaria de origen urémico:

- 1. Corrección de la anemia:** Es conocido que la anemia juega un papel importante en la alteración de la hemostasia primaria en la uremia, tal como se ha explicado en otra sección de esta guía. Además, se ha descrito que las transfusiones sanguíneas para conseguir un hematocrito > 30% acortan el tiempo de sangría.^{336 337} La introducción de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal ha demostrado de forma fehaciente el papel importante del hematocrito bajo en la diátesis hemorrágica del paciente urémico.³³⁸ Por lo tanto, la prevención o corrección de la anemia severa en los pacientes con insuficiencia renal constituye una aproximación racional en el tratamiento y profilaxis del sangrado urémico.
- 2. Desmopresina (DDAVP):** Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes urémicos.³³⁹ Su efecto hemostático es rápido, apareciendo a los pocos minutos de su administración, pero la duración de su acción es corta (4-6 horas), y presenta un agotamiento de la respuesta (taquifilaxia) cuando se administra de forma repetida, de forma que su eficacia hemostática se va reduciendo después de la 2ª dosis.³⁴⁰ Su mecanismo de acción no está claramente establecido, aunque se ha relacionado con la liberación de multímeros de alto peso molecular de FvW por la célula endotelial y con el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas.^{341 342}
- 3. Crioprecipitado:** Su administración en pacientes urémicos acorta el tiempo de sangría y mejora las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes.³⁴³ Aunque su mecanismo de acción es desconocido, se ha postulado que estaría mediado por el aporte de multímeros de alto peso molecular del FvW, aunque otros componentes del crioprecipitado podrían contribuir también a la mejora, ya que la adición de anticuerpos frente al FvW no bloquea totalmente el efecto hemostático del crioprecipitado. Probablemente otras proteínas adhesivas presentes en el crioprecipitado, como la fibronectina contribuyan a su efecto hemostático.
- 4. Estrógenos conjugados:** Se ha descrito que la administración de estrógenos conjugados, tanto por vía oral como endovenosa, a dosis elevadas, acorta el tiempo de sangría y reduce el sangrado urémico.^{344 345 346} Sin embargo, esta mejoría de la hemostasia primaria no parece asociarse con una mejora del funcionalismo plaquetario.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIONES FUERTES)

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

4.1 Insuficiencia Medular:

Recomendación:

Cuando la trombocitopenia está asociada con sangrado activo, en particular gastrointestinal, pulmonar y del SNC se indica la trasfusión de plaquetas para mantener un recuento > 50x10⁹/l. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

4.2 Destrucción periférica de origen inmunológico:

Recomendación:

En las trombocitopenias severas por rápido consumo periférico por autoanticuerpos sólo está indicado transfundir en presencia de sangrado gastrointestinal, hemorragia del SNC u ocular independientemente del resultado del recuento de plaquetas (lo cual no anula la necesidad de obtener el recuento). Esta terapia debe ser precedida del tratamiento médico adecuado, para bloquear el consumo de las plaquetas rodeadas por anticuerpo por el sistema reticuloendotelial y disminuir la producción del autoanticuerpo, que es el único tratamiento etiológico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

4.3 Consumo/Secuestro Plaquetario:

Recomendación:

Se indica transfusión de plaquetas cuando el sangrado está vinculado a la trombocitopenia y no a las causas del consumo o secuestro; esta indicación debe ser discutida entre el médico tratante y el hemoterapeuta. La transfusión de CP deberá ser considerada en situaciones de severa trombocitopenia, en particular en pacientes consangrado activo o con riesgo de sangrado (previo a un procedimiento invasivo). En estos casos se recomienda intentar mantener el nivel de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

4.4 Disfunción Plaquetaria:

Recomendación

Independientemente del número de plaquetas, ante la presencia de sangrado debe indicarse la transfusión. Esta indicación debe ser monitoreada por el médico hematólogo tratante y por el hemoterapeuta. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

4.5 Hemorragia masiva: (Ver sección Transfusión masiva)

5. REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA:

Definición:

Es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas luego de la transfusión de CP, de acuerdo a lo esperado.

Etiología:

Las **causas** de la refractariedad plaquetaria pueden ser clasificadas en **inmunológicas** y **no inmunológicas**:

a. Causas inmunológicas:

- Aloanticuerpos antiplaquetarios (HLA-HPA)
- Otros anticuerpos (autoanticuerpos plaquetarios, anticuerpos inducidos por drogas, ABO)
- Complejos inmunes

b. Causas no inmunológicas:

- Infecciones, sepsis
- Anfotericina B, Vancomicina, Heparina
- Esplenomegalia
- CID
- Sangrado

Se define como **aloimmunización plaquetaria** a la formación de aloanticuerpos dirigidos contra las plaquetas transfundidas.

Las **plaquetas** contienen **antígenos compartidos** con otros sistemas como el **HLA** y **ABO** así como **antígenos propios (HPA)**. Los **aloanticuerpos** que más frecuentemente se generan en los pacientes politransfundidos con plaquetas son: ^{347 348}

- **Anti-HLA:** Clase I (A-B-C)
- **Anti-HPA:** 5b/1b/5a/2b/1a

Prevalencia:

Según los resultados de un **estudio multicéntrico** en pacientes con leucemia mieloide aguda, sin anticuerpos anti-HLA en un comienzo, la **prevalencia de aloinmunización, refractariedad y refractariedad secundaria a aloinmunización** fue de 45%, 16% y 13% respectivamente. Esta última disminuye a 4% si los pacientes son transfundidos con CP leucorreducidos.³⁴⁹ La **refractariedad plaquetaria por factores no inmunes** puede ocurrir hasta en un 80% de los pacientes.³⁵⁰

Diagnóstico:

El **diagnóstico** se hace relacionando: el recuento de plaquetas del paciente inmediatamente antes y después de la transfusión (15 minutos a 1 hora post-transfusión), el recuento de plaquetas de la unidad o unidades transfundidas y la superficie corporal del paciente, lo que da, mediante una fórmula que relaciona estos parámetros entre sí el **Incremento Corregido (IC)**. El **IC** es el aumento del recuento de plaquetas en un microlitro de sangre después que el paciente es transfundido con 1×10^{11} plaquetas por metro cuadrado de superficie corporal:

$$IC = IP (\text{Recuento plaquetas post-transfusional} - \text{Recuento pre-transfusional}) \times \text{superficie corporal (m}^2) / n^\circ \text{ de plaquetas transfundidas (} \times 10^{11} \text{)}$$

Se considera que un paciente es **refractario** cuando su **IC** es $< 7.5 \times 10^9/L$.

Recomendaciones para el manejo y abordaje terapéutico de la refractariedad plaquetaria:

Si se sospecha refractariedad:

1. *Seleccionar CP de plaquetas ABO compatibles para la transfusión. La recuperación plaquetaria cuando se transfunde CP ABO incompatible está inversamente relacionada a los títulos de isohemaglutininas del receptor (el receptor o tiene alo anti-A y anti-B).* ^{351 352} **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. *Seleccionar CP con < 48 horas de extraídas.* ³⁵³ **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
3. *Identificar la causa de la refractariedad. En caso que no sea de origen inmune, evaluar y abordar la condición clínica subyacente a la refractariedad. Una vez descartada la causa no inmune, sospechar refractariedad aloinmune y proceder a la realización de anticuerpos HLA. Si fueran positivos seleccionar donantes compatibles, ya sea a través de la técnica de linfotoxicidad (LCT) o la técnica de inmovilización de antígenos específicos con anticuerpos monoclonales (MAIPA).* ^{354 355} *Dado que los anticuerpos anti-HPA son poco frecuentes, no se recomienda su detección en la primera etapa de la investigación de la refractariedad.* **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
4. *Si se identifica la especificidad HLA y se encuentran donantes compatibles, administrar CO ABO idénticas HLA compatibles. Si la respuesta a los CP administrados es pobre, sospechar aloinmunización contra Ac anti-HPA o ABO, o una causa no inmune de refractariedad.* **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
5. *El manejo de los pacientes para los que no se encuentran unidades compatibles, podría hacerse a través de la administración de dosis más altas de CP provenientes de donantes múltiples.* **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
6. *Otro abordaje en pacientes con refractariedad persistente es la administración de IgG IV, esplenectomía y/o recambio plasmático terapéutico.* ³⁵⁶ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

6. TRANSFUSION DE CP EN NEONATOLOGÍA:

6.1 Selección del componente:

Debe seleccionarse un **concentrado plaquetario ABO idéntico o con plasma ABO compatible con grupo ABO del receptor**. La **dosis** indicada es 10 ml/Kg de un CP que contenga 5.5 a 6.5 x 10¹⁰ plaquetas. Los CP deben estar **irradiados**. Se deben indicar **componentes leucorreducidos** a pacientes pretérmino bajo peso y/o con diagnósticos que justifiquen la administración de este tipo de componente (ver Sección Leucorreducción).

6.2 Umbrales sugeridos para la transfusión de CP:

Varios estudios muestran que los RN sanos tienen un recuento de plaquetas superior a 150x10⁹/l ³⁵⁷⁻³⁵⁹ y un estudio reciente confirma este hallazgo, mostrando que la **trombocitopenia severa** es extremadamente infrecuente en los RN a término, ocurriendo en < 3 de cada 1000 RN. ³⁶⁰ En contraste, la **trombocitopenia** se desarrolla en casi el 25% de los RN admitidos en UCI ³⁶¹ y en el 50% de los RN pretérmino. ^{362 363}

- *Diversas investigaciones sugieren que la trombocitopenia neonatal representa un factor de riesgo de hemorragia severa (particularmente intracraneal) ³⁶¹⁻³⁶⁷, mortalidad ^{361 362 363}, y complicaciones relacionadas con el desarrollo neurológico. ³⁶⁵ De todas formas, aún se está lejos de establecer la causalidad entre la trombocitopenia y los mencionados resultados adversos, debido a que la misma podría ser un marcador de severidad del estado clínico concurrente del paciente (hipoxia, sepsis).*
- *Sólo hay hasta la fecha un **ensayo randomizado** cuyo objetivo fue determinar si la administración de CP podría disminuir la incidencia y/o severidad de hemorragia intracraneana en neonatos pretérmino con trombocitopenia. Al primer grupo se indicó la transfusión de CP cuando el recuento de plaquetas era <150x10⁹/l, mientras que el segundo grupo sólo recibía transfusiones cuando el recuento era <50x10⁹/l. Se encontró que no hubo diferencia significativa en la reducción de la prevalencia de la hemorragia intracraneana (28% vs. 26%). ³⁶⁸*
- *Otro **estudio retrospectivo** más reciente confirma que los RNPT clínicamente estables toleran sin complicaciones recuentos de plaquetas entre 30-50x10⁹/l. ³⁶⁹*

En respuesta a la **ausencia de evidencia científica**, han sido desarrollados varios **consensos de expertos**³⁷⁰⁻³⁷³ y en general hay acuerdo en indicar una **transfusión de plaquetas** cuando el recuento es igual o inferior a **20x10⁹/l** en **neonatos (de término o prematuros) clínicamente estables** y cuando el **recuento** es igual o inferior a **50x10⁹/l** en **neonatos con compromiso clínico severo** con o sin presencia de sangrado activo.

TABLA 3: Recomendaciones para la transfusión de CP en neonatos

| SITUACIÓN CLÍNICA | RECUESTO DE PLAQUETAS | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|---|------------------------------|--|
| <i>Paciente clínicamente estable (RNT o RNPT) sin signos de sangrado activo</i> | $\leq 20 \times 10^9/l$ | <i>BAJO - FUERTE</i> |
| <i>Paciente clínicamente comprometido (RNT o RNPT) sin sangrado activo</i> | $\leq 50 \times 10^9/l$ | <i>ALTO - FUERTE</i> |
| <i>Paciente con sangrado activo</i> | $\leq 100 \times 10^9/l$ | <i>BAJO - FUERTE</i> |
| <i>Paciente sometido a un procedimiento quirúrgico</i> | $\leq 50 \times 10^9/l$ | <i>BAJO - FUERTE</i> |
| <i>Neurocirugías y bypass cardiopulmonar</i> | $\geq 100 \times 10^9/l$ | <i>BAJO - FUERTE</i> |

6.3 Trombocitopenia aloinmune neonatal (TAN):

Es ocasionada por la producción de aloanticuerpos maternos de tipo IgG contra antígenos plaquetarios fetales derivados del padre que están ausentes en las plaquetas maternas (el más frecuente es el HPA-1a). Se trata de un proceso relativamente frecuente que afecta **a 1 de cada 2000 a 5000 RN**, pudiendo ocurrir tanto en el primer niño como en sucesivos embarazos. La complicación más grave es la **hemorragia cerebral** (10-30% de los RN) que puede tener como consecuencias **secuelas neurológicas irreversibles** (20%) o **muerte** (10% de los casos comunicados). ³⁷⁴

Debido a que la acción terapéutica de la **IgG** no es inmediata los pacientes con severa trombocitopenia requieren de **transfusiones de plaquetas**.

Recomendaciones para el abordaje terapéutico de la TAN:

- 1. Cuando se decide realizar la transfusión debe seleccionarse un componente cuyas plaquetas carezcan del antígeno al que está dirigido el anticuerpo. Ante la falta de disponibilidad de plaquetas compatibles (HPA-1a antígeno-negativas) deben utilizarse plaquetas maternas obtenidas por aféresis, las cuales deben ser lavadas con el objetivo de remover el aloanticuerpo presente en el plasma. ³⁷⁵ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
- 2. CP obtenidos de familiares maternos podrían ser una fuente alternativa de plaquetas compatibles o plaquetas de donante único o múltiple, esta última estrategia resultó poco efectiva. ³⁷⁶ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
- 3. La administración de altas dosis de IgG IV ha demostrado ser efectiva en algunos casos de TAN. ³⁷⁷ La dosis recomendada es de 0.4 g/kg/día durante 5 días ó 1g/kg/día durante 2 días consecutivos. ^{375 378}*
- 4. La probabilidad de recurrencia de la trombocitopenia neonatal aloinmune en las siguientes gestaciones es muy elevada (hasta del 80-90%) si en la gestación anterior se produjo hemorragia cerebral. La administración de IgG IV a la madre sería el tratamiento más efectivo. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*

USO DE PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) Y CRIOPRECIPITADO

1. CONCEPTOS GENERALES:

Es un hecho muy difundido y confirmado por numerosas publicaciones que existe en general un uso inadecuado del **plasma fresco congelado (PFC)**. La indicación incorrecta de cualquier componente de la sangre puede alterar la relación riesgo-beneficio de la transfusión y ser un peligro potencial para el paciente, más allá de corregir el desorden.^{379 380} Estas guías evalúan la evidencia científica disponible para recomendar su uso en diferentes cuadros clínicos u operativos.³⁸¹ Los **riesgos de las transfusiones de PFC** son las reacciones alérgicas, las complicaciones infecciosas, la hemólisis, la sobrehidratación, la injuria pulmonar aguda relacionada con la transfusión, la inmunosupresión, y otros efectos adversos de muy poca frecuencia.^{382 - 389} Pese a las consideraciones enunciadas, el uso de PFC ha crecido sostenidamente en las últimas dos décadas en muchos países. Cinco auditorías en el **Reino Unido**, entre 1993 y 2000 identificaron que el 34% de las transfusiones fueron inapropiadas pese a la existencia de guías restrictivas.^{390 391}

2. ESPECIFICACIONES, PREPARACIÓN Y MANEJO DE PFC - CRÍOPRECIPITADOS:

- En **Argentina** el PFC es preparado a partir de unidades de sangre total y rara vez proviene de plasmaféresis de donantes normales. El volumen promedio de una unidad de plasma proveniente de una unidad de sangre total es de 200 ml. El PFC preparado a partir de unidades de sangre total o de plasmaféresis son equivalentes en términos de los efectos sobre la hemostasia.
- El plasma recolectado es congelado a -18°C o a temperaturas menores (se recomienda la congelación a temperatura más baja y en menor tiempo para lograr un mejor rendimiento en FVIII) generalmente dentro de las 8 horas de la extracción de la sangre.
- Una vez congelado, las bolsas plásticas deben manipularse con cuidado por su fragilidad.
- En el momento del descongelamiento (en **Argentina** se realiza casi sin excepción en baños acuosos) es esencial colocar la bolsa primaria de PFC dentro de otro contenedor para evitar la contaminación bacteriana en el baño térmico. Una vez descongelada la bolsa primaria debe ser examinada para detectar en ella daños o roturas, cuya existencia obliga al descarte de la unidad. Los baños termostatzados usados para el descongelamiento deben estar destinados sólo para este propósito, ser limpiados una vez al día y llenados con agua limpia. El tiempo promedio de descongelamiento de las unidades es de 20 minutos.
- Inmediatamente después de que el plasma ha sido descongelado, debe contener como mínimo 70 UI de factor VIII en al menos el 75% de las bolsas. Para verificar este rendimiento cada banco de sangre que prepara este componente debe cumplir con los requisitos de control de calidad estipulados para ello.
- El plasma descongelado y el sobrenadante de crioprecipitado que no se transfundan inmediatamente deben ser mantenidos a 4°C y la transfusión no debería demorarse más de 4 horas.³⁹² Los **estándares de la Asociación Americana de Bancos de Sangre** permiten un retardo hasta de hasta no más de 24 horas en la transfusión de ese componente; la actividad del Factor VIII puede declinar después de 24 horas a 4°C hasta el 28% de su actividad, pero todos los demás factores permanecen estables hasta 5 días.
- Las unidades deben ser inspeccionadas inmediatamente antes de su infusión. Si se observara un aspecto no esperado, tal como decoloración o floculación, la unidad debe ser descartada, previo envío de una muestra para su estudio bacteriológico.³⁹³ El PFC se administrará a adultos y niños sólo luego de haber pasado por filtros de 170 a 200 μ .
- El **crioprecipitado** se define como la fracción críoglobulínica de plasma obtenido por descongelamiento de una unidad de PFC a $4+/-2^{\circ}\text{C}$. El plasma con depleción de crioprecipitado (también llamado **plasma pobre en crío** o **sobrenadante de crío** o **plasma libre de crío**) es el plasma sobrenadante removido durante la preparación de crioprecipitado. Las críoproteínas precipitadas (crioprecipitado) son ricas en factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII y fibronectina. El volumen de cada crioprecipitado es de 20 a 40 ml, y se requiere que al menos de 75% de las unidades contengan como mínimo 140 mg/dl de fibrinógeno y 70 UI/ml de factor VIII.

- El **sobrenadante de crío o plasma pobre en crío** es un componente al que se le ha extraído el factor VIII, el fibrinógeno y multímeros de alto peso molecular de factor von Willebrand; sin embargo, contiene la metaloproteasa que escinde al factor von Willebrand.³⁹⁴ La denominación difundida en algunos centros de **“plasma modificado”** para este producto no es apropiada ya que la modificación del plasma ocurre en varios componentes.

Recomendaciones para el agrupamiento ABO y la selección del plasma a transfundir:

1. *Primera opción: PFC de idéntico grupo ABO.*
2. *Segunda opción: PCF grupo AB.*
3. *Tercera opción: PFC grupo A para receptor B y PFC grupo B para receptor A. Ambos deberían poseer bajo título de aglutininas (tanto los PFC A como B deberán poseer aglutininas de bajo título y debe descartarse la presencia de hemolisinas).*
4. *No debe utilizarse plasma O en receptores con otros grupos ABO, a excepción de situaciones críticas.*
5. *En neonatos no debería utilizarse PFC grupo O en pacientes no identificados como grupo o, debido a que la transfusión de volúmenes relativamente grandes podría dar lugar a una hemólisis inmune.*
6. *El PFC puede suministrarse independientemente del Rh del receptor y no se requiere profilaxis anti-D en receptores D negativos que reciban PFC Rh D positivo, siempre que las técnicas de separación de componentes sean correctas.*

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES FUERTES)

3. INDICACIONES CLÍNICAS PARA EL USO DE PFC, CRIOPRECIPITADO Y FRACCIÓN SOBRENADANTE DE CRÍOPRECIPITADO:

3.1 Deficiencia de un único factor de coagulación:

Recomendación:

El PFC sólo puede utilizarse para reemplazar deficiencias aisladas hereditarias de factores de coagulación para los cuales no existan disponibles productos fraccionados libres de virus. Esto se aplica para el déficit de factor V y además para el déficit de factor XI. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

Recomendaciones en hipofibrinogenemia:

El crioprecipitado puede utilizarse en pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita, disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia adquirida (por ejemplo: CID, transfusión masiva) cuando los niveles de Factor I caen por debajo de 100 mg/dl. Los concentrados reducidos en patógenos y los concentrados de fibrinógeno no se hallan disponibles en nuestro país. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

3.2 Deficiencia de múltiples factores de coagulación:

El PFC está indicado cuando se produce la **deficiencia de múltiples factores de coagulación** asociados a **hemorragia severa**.

3.2.1 Coagulación intravascular diseminada (CID):

La **coagulación intravascular diseminada** no es en sí misma una enfermedad o un síntoma sino que se trata de un síndrome secundario a un desorden clínico subyacente. En la CID aguda varios componentes del sistema hemostático se hallan disminuidos, pero particularmente los factores I, V, VIII y XIII. Existen **3 estudios controlados** en este grupo clínico:

- Un estudio evaluó la efectividad del PFC en CID de pacientes neonatos. No existieron diferencias en la mejoría de las pruebas de coagulación o en la sobrevida con el uso de PFC, si bien el estudio es criticable porque ingresaron sólo 33 pacientes en tres ramas de tratamiento. ³⁹⁵
- Otro estudio comparó PFC versus PFC inactivado para patógenos en un grupo heterogéneo de 35 pacientes con CID, coagulopatía por hemodilución o trauma; no existieron diferencias significativas en los niveles de factores de coagulación, no habiendo sido evaluados otros parámetros. ³⁹⁶
- Un tercer trabajo compara el uso de PFC con el de transfusiones de plaquetas (en las cuales existían significativas cantidades de plasma). No se refirieron diferencias en la cuantía de sangrado y no se evaluaron otros parámetros. ³⁹⁷

Los tres trabajos referidos son objetables en su diseño, en lo que respecta a los métodos de apareamiento aleatorio, número y tipo de pacientes y variables analizadas.

Se ha observado mejora en los resultados con la transfusión de PFC en pacientes sometidos a **procedimientos invasivos** o en patologías en las que se presume **sangrado inminente**. ^{398 399 400} Más aún, según un estudio retrospectivo reciente realizado en pacientes críticos tendría mayor efectividad la dosis de 30 ml/Kg en reemplazo de las dosis convencionales (10-15 ml/Kg). ⁴⁰¹

La **ausencia de estudios controlados** que reúnan requisitos mínimos permite que **series de casos** y **consensos de expertos** sean utilizados en la toma de decisiones.

Recomendaciones en CID:

1. Se recomienda no usar PFC de manera profiláctica, independientemente de los resultados de las pruebas de laboratorio. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2. El uso de PFC está justificado en pacientes que requieran procedimientos invasivos o que presenten patologías en las que se presume riesgo de sangrado. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
3. En pacientes críticos se recomienda el uso de 30ml/Kg en reemplazo de la dosis convencional (10-15ml/Kg). (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3.2.2 Reversión del efecto de anticoagulantes orales:

Los **anticoagulantes orales** ejercen su efecto inhibiendo las enzimas del ciclo de la vitamina K, que la carboxilación de los factores II, VII, IX y X realiza. Existen **3 trabajos** respecto del uso de PFC o PFC patógeno-reducido en pacientes con sobredosis de dicumarínicos:

- El primero es con **apareo aleatorio** y compara el uso de PFC contra CCP en pacientes con sobredosis de warfarina y hemorragia intracraneana. Es un trabajo con escasos pacientes y probablemente por ello no tuvo potencia para discriminar la evolución neurológica de los enfermos; no obstante, existió una más rápida corrección de los parámetros de coagulación en el grupo de pacientes con CCP. ⁴⁰⁴
- **Dos trabajos controlados** comparan el uso de PFC con PFC patógeno-reducido; en ambos no existieron diferencias en la evolución clínica y de laboratorio entre los distintos grupos. ^{405 406}

Los **CCP** (50 U/kg) se prefieren al PFC por los resultados obtenidos. El PFC contiene concentración insuficiente de factores II, VII, IX y X (especialmente el IX) para revertir el efecto de la medicación anticoagulante, lo que no lo convierte en el tratamiento óptimo. ^{407 408} Sumado a esto, en nuestro medio el PFC inactivado para patógenos o patógeno-reducido no está disponible. Es por esto que el tratamiento más efectivo en este caso son los CCP. ^{403 409} Si bien está descripto el riesgo de generación de trombosis de los CCP es cierto que esos estudios se efectuaron con productos farmacéuticos de generaciones anteriores a los que se utilizan en la actualidad.

Recomendaciones para revertir el efecto excesivo de los anticoagulantes orales:

1. Suspensión de la droga anticoagulante. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Administración de vitamina K parenteral (5 mg por inyección IV lenta en adultos y a razón de 30 µ/kg en niños). ⁴⁰² **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
3. Cuando el RIN supera un valor de 8, aún en ausencia de sangrado, es recomendable el uso de vitamina K. ⁴⁰³ **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
4. Transfusión de PFC o concentrados de complejo protrombínico **(CCP)**.

Recomendaciones para el uso de PFC en la reversión del efecto de anticoagulantes orales:

1. **En el adulto:** Se recomienda el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante y si no hay disponible CCP.
2. **En pacientes pediátricos:** Se recomienda siempre el uso de PFC cuando existe sangrado severo en un paciente bajo tratamiento anticoagulante.

(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

(Las recomendaciones precedentes se hacen en base a evidencia científica recogida de estudios realizados con warfarina.)

3.2.3 Enfermedad hepática severa:

En la enfermedad hepática severa existe déficit en la síntesis de diversos componentes del sistema hemostático, hecho que se refleja en la prolongación del tiempo de protrombina. Además, la predisposición al sangrado puede hallarse aumentada por disfibrirogenemia, trombocitopenia o hiperfibrinólisis que acompañan a este cuadro. A ello se suma la natural ocurrencia en estos pacientes de sangrado digestivo por hipertensión portal, mayor prevalencia de enfermedades gastrointestinales asociadas, desnutrición, y una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas o punciones hepáticas.

Seis trabajos evalúan el efecto del PFC en estos pacientes: 3 de ellos con PFC patógeno-inactivado y 4 evalúan la administración de PFC de manera profiláctica para corregir los parámetros de coagulación y reducir un presunto riesgo de sangrado:

- *El primer trabajo compara el suministro de PFC versus no-PFC en 20 pacientes con enfermedad hepática secundaria a sobredosis de paracetamol; no existieron diferencias en la morbi-mortalidad por hemorragia entre los dos grupos.*
- *Tres trabajos compararon PFC con PFC patógeno-inactivado; los 3 incluyeron pacientes con distintas causas de coagulopatía además de la enfermedad hepática severa. En total fueron incluidos en los 3 trabajos 73 pacientes con enfermedad hepática, lo cual indica el bajo número de pacientes analizados. No se detectaron diferencias significativas en los 3 trabajos entre ambos grupos terapéuticos.* ^{396 406 410 411}
- *Otro viejo estudio incluyó sangre total, por lo que no puede valorarse la administración aislada de PFC.* ⁴¹² Sin embargo, no existieron diferencias significativas en el sangrado y en el requerimiento de transfusiones entre los distintos grupos de trabajos.

Considerando la pobreza en el control, número, tipo y diversidad de enfermos en los estudios ante citados, han surgido numerosas **guías basadas en consensos de expertos** con el objeto de reemplazar las recomendaciones basadas en fuerte evidencia.

Recomendaciones para el uso de PFC en la enfermedad hepática severa:

1. Se recomienda el uso de PFC para prevenir el sangrado en pacientes con enfermedad hepática con tiempo de protrombina por debajo del límite hemostático recomendado y que han de someterse a procedimientos invasivos. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. En caso de administrar PFC se recomienda reiterar los estudios de coagulación al finalizar la transfusión. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.2.4 Cirugía cardíaca:

La primera consideración a tener en cuenta es que los pacientes sometidos a cirugías de puentes coronarios (CPC) reciben entre 25.000 y 30.000 U de heparina a efectos de contrabalancear la trombogenicidad de la bomba y del circuito; la coagulación de la sangre bajo los efectos de la heparina y su reversión con protamina habitualmente se monitorean con el tiempo de coagulación activado (TCA).

Incluyendo pacientes adultos y población pediátrica existen **13 trabajos controlados** que analizan las estrategias de terapia transfusional en estos pacientes en cirugía cardíaca central y vascular periférica:

- Cinco trabajos comparan PFC versus no-PFC administrado de manera profiláctica. Un único trabajo con 15 pacientes por rama sugiere beneficio posible para el uso de PFC. ⁴¹³ Los 4 trabajos restantes no marcaron diferencias en el grado de hemorragia. ^{414 415 416 417}
- Otros 5 trabajos comparan PFC profiláctico versus coloides. No fue detectada diferencia significativa en los estudios respecto a la pérdida sanguínea. En uno de los estudios ⁴¹⁸ efectuado en niños y en el que fueron utilizados PFC o coloides en el purgado de la bomba de circulación extracorpórea, no se constataron diferencias en la cuantía del sangrado entre las 2 ramas, sin embargo, los requerimientos de transfusión fueron mayores en los niños que recibieron PFC. ^{418 419 420 421 422}
- Dos estudios comparando la utilización de PFC con PFC patógeno-inactivado en pacientes con CCV con hemorragia no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas ramas del estudio. ^{423 424} Tampoco existió evidencia de diferencia en la cantidad de pérdida de sangre cuando se comparó el uso de PFC con el de sangre entera recién extraída. ⁴²⁵

Recomendaciones para el uso de PFC en la cirugía cardíaca:

1. No se recomienda el uso de PFC o PFC-patógeno activado de manera profiláctica en CCV. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Se recomienda el uso de PFC cuando hay hemorragia y el RIN es > 1.5 sobre el normal. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

3.2.5 Transfusión Masiva: (Ver “Transfusión Masiva” incluida en las recomendaciones para el uso de Concentrado de Glóbulos Rojos)

4. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (VW):

La terapia con productos que contengan **factores VIII/vW** es la opción de elección en pacientes con **enfermedad de von Willebrand** que no responden a la desmopresina. Estudios tempranos indican que el **crioprecipitado** administrado cada 12 a 24 horas normaliza los niveles de factor VIII plasmático, acorta el tiempo de sangría y detiene o previene el sangrado en la enfermedad de von Willebrand. ⁴²⁶ Basados en estas observaciones, el crioprecipitado ha sido un pilar en el tratamiento de esta enfermedad. Un análisis reciente demuestra, de todas formas, que el tiempo de sangría no siempre se corrige tras la administración de crio. ⁴²⁷ Esto, sumado a su potencial riesgo de transmisión de infecciones, hace que los **concentrados de anticuerpos monoclonales** inactivados para virus, con demostrada efectividad, adquieran un rol importante en el tratamiento de la enfermedad en pacientes que no responden a la desmopresina. ^{428 429} Los resultados de un estudio acerca del uso de los concentrados de factor VIII/vW muestran que el 73% de los episodios de sangrado se han resuelto con una única infusión de concentrados y que se alcanzó el control hemostático durante la cirugía, aún en ausencia de la corrección del tiempo de sangría. ⁴³⁰ Cuando el sangrado persiste aún luego de administrar la terapia de reemplazo, ha sido demostrado que la administración de **desmopresina** luego de la transfusión de crioprecipitado es efectiva. ^{431 432} La administración de concentrados de plaquetas simultáneamente con el crioprecipitado en pacientes con sangrado mejoró el control de la hemostasia y normalizó el tiempo de sangría. ⁴³³

Recomendaciones para transfusión de crioprecipitado en enfermedad de von Willebrand:

1. *El tratamiento supletorio ante sangrado debe realizarse con concentrados de factor VIII ricos en factor von Willebrand. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
2. *Ante la imposibilidad de uso de concentrados por falta de disponibilidad, se pueden utilizar los crioprecipitados, tanto en el tratamiento del sangrado como en profilaxis si se justificase. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*

5. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (PTT):

La **PTT** es una enfermedad con agregación plaquetaria diseminada y habitualmente sin anomalías en los tiempos de coagulación. Se ha involucrado en su patogénesis a una enzima del tipo de las metaloproteasas (ADAMTS 13) como la principal responsable de esta enfermedad. Su ausencia o disminución, no inmune o mediada por anticuerpos, provoca una falta de escisión de los multímeros del factor von Willebrand de muy alto peso molecular; la persistencia de esos multímeros inusualmente largos induce la activación y agregación plaquetaria con la consecuente aparición de fenómenos isquémicos, principalmente en el cerebro y riñón, aunque pueden producirse en otros órganos. No se justifica aguardar la presencia de la **péntada clásica** (anemia hemolítica microangiopática, prueba de Coombs negativa, trombocitopenia, fiebre, disfunción renal y fenómenos isquémicos cerebrales) para iniciar el tratamiento. La presencia de los 2 primeros signos justifica plenamente iniciar prontamente el **recambio plasmático**.

- *En un trabajo controlado y aleatorizado, Rock et al. ⁴³⁴ concluyen que el **recambio plasmático** supera de manera estadísticamente significativa a la transfusión de plasma como tratamiento en respuesta y supervivencia; fueron comparados 102 pacientes separados en 2 grupos: recambio plasmático versus infusión de plasma. Las respuestas fueron de 78% versus 47% al final del primer ciclo de tratamiento y de 49% versus 25% a los 6 meses. La mortalidad se redujo de 37% a 22% en el grupo de recambio plasmático. Es importante iniciar el recambio de manera urgente en los pacientes con compromiso neurológico, insuficiencia cardíaca o renal.*
- *Henon et al. ⁴³⁵ arriban, con menor cantidad de pacientes, a idéntica conclusión que el trabajo de Rock.*

También se hallaría justificado iniciar el **recambio plasmático** dentro de las 24 hs del diagnóstico ^{436 437}, pues el retraso en el tratamiento aumenta las posibilidades de falla.

Está aún sujeto a controversia lo relacionado con la **cantidad de plasma a recambiar en cada plasmaféresis** y el uso o no, como elemento a reponer, del **plasma libre de crioprecipitado** (carente de factor von Willebrand); a ello hay que agregar la decisión de cuándo finalizar la terapéutica, tanto en el éxito, para evitar la recaída, como cuando el paciente no responde al tratamiento. Pese a que la media del número de recambios plasmáticos que se realizan es 16, los rangos resultaron de gran amplitud, por lo que no existe un techo en la cantidad de recambios a efectuar. El grupo canadiense realizó recambios de 1.5 volúmenes plasmáticos en los primeros 3 días y luego de 1 volumen plasmático. Sin embargo, la mayoría de los centros utilizan recambios plasmáticos que oscilan entre 30 y 60 ml/kg/día. Los centros con mucha experiencia recomiendan realizar otros 2-3 recambios luego de haber obtenido normalización de niveles de LDH, de la cifra de plaquetas y la remisión del cuadro neurológico; estos recambios no deben ser detenidos abruptamente sino en forma progresiva, a efectos de evitar recaídas tempranas. Asimismo, no hay acuerdo sobre la **solución (PFC, plasma pobre en crío)** más efectiva para el reemplazo. Teóricamente, el plasma libre de crioprecipitado o plasma pobre en crío o sobrenadante de crío, por carecer de multímeros ultragrandes de factor von Willebrand y poseer la enzima ADAMTS 13 podría constituirse en el reemplazo más adecuado.

- *Rock et al* ⁴³⁴ obtienen con este producto de reemplazo un 95% de supervivencia al mes (superior significativamente a grupos controles que utilizaron PFC). ⁴³⁸
- Otro grupo no encontró diferencias entre reemplazo con PFC y plasma libre de crioprecipitado o plasma pobre en crío; se debe consignar que solo 27 pacientes ingresaron en este trabajo y por ende carece de N suficiente para poseer potencia estadística. ⁴³⁹

Recomendaciones para el abordaje terapéutico de pacientes con diagnóstico de PTT:

1. *El recambio plasmático terapéutico inmediato es el tratamiento de primera elección. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
2. *Se recomienda realizar recambios de entre 30 y 60 ml/kg/día e incrementar el volumen en caso de mala respuesta o resistencia al tratamiento. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
3. *Los recambios no deberían ser detenidos abruptamente sino de manera lenta, a efectos de evitar recaídas tempranas. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
4. *Se recomienda la utilización de unidades de plasma pobre en crío como solución de recambio. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
5. *Las transfusiones de plaquetas se hallan contraindicadas a menos que exista una hemorragia masiva que comprometa la vida o hemorragia en sistema nervioso en el contexto de trombocitopenia severa. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*

5.1 PTT asociada a cáncer y a Trasplante de Médula Ósea:

La **PTT** representa un síndrome clínico con varias hipótesis etiopatogénicas. En estas etiologías, en general, la metaloproteasa que escinde al factor von Willebrand no se halla disminuida, sino normal en pacientes con microangiopatía trombótica asociada a trasplante. ⁴⁴⁰ Al presente se desconoce terapia efectiva para esta entidad. Pese a ello, el **recambio plasmático** ha sido efectivo en forma ocasional y 7/10 pacientes se beneficiaron con el uso de columnas de inmuoabsorción de Proteína A. ⁴⁴¹

Recomendación para PTT asociada a cáncer y trasplante de médula ósea:

Se recomienda el uso de recambio plasmático terapéutico. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

5.2 PTT Congénita:

Esta **PTT** es extremadamente rara, con media centena de casos referidos en la literatura. Tiene habitualmente una presentación cíclica de anemia hemolítica y trombocitopenia ⁴⁴² en la **niñez**; sin embargo se han descrito variantes menos graves en adultos en los cuales la PTT adopta una forma de apariciones bruscas e intermitente ⁴⁴³ a menudo precipitada por enfermedades febriles. La **PTT congénita** se halla asociada a < 5% de actividad de ADAMTS 13. ⁴⁴⁴ Se han detectado mutaciones en el gen ADAMTS 13 localizado en el cromosoma 9q34 en los pacientes y familiares con esta variante de PTT. En esta entidad la transfusión de PFC es efectiva en caso de sangrado y no se requiere recambio plasmático. El manejo a largo plazo está basado en **recomendaciones de expertos** y **series de casos** muy pequeñas, habiendo resultado satisfactorias la **infusión profiláctica de PFC** ⁴⁴⁵, **plasma libre de crio** ⁴⁴⁶, y **plasma solvente/detergente**. En casos leves e intermitentes de pacientes de mayor edad las infusiones de plasma deberían realizarse exclusivamente en enfermos sintomáticos y no de manera profiláctica. ⁴⁴³

Recomendación para el uso de PFC en pacientes con PTT congénita:

Se recomienda el uso de PFC en caso de actividad de la enfermedad. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

6. USO DE PFC EN PACIENTES CON LEVE ELEVACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN Y RIN:

El **PFC** ha sido usado frecuentemente en pacientes que presentan una **leve alteración de las pruebas de coagulación y el RIN (TP >17 segundos, RIN >1.85)** con el propósito de corregir esos valores aunque no hay evidencia que respalde esta práctica.

- Con el propósito de encontrar evidencia relacionada con este abordaje terapéutico, *Abdel Wahab y col. realizaron un estudio mediante una **auditoría prospectiva** de las transfusiones de PFC realizadas en el **Massachusetts General Hospital de Boston** entre septiembre de 2004 y septiembre de 2005, para determinar el efecto del PFC en las variables de coagulación y su correlación con el sangrado. Los resultados mostraron una parcial normalización del TP en pocos pacientes y fallo para corregirlo en el 99% de los pacientes, no encontrando correlación con la pérdida de sangre. Del análisis surge que no se justifica el uso de PFC en este escenario.* ⁴⁴⁷
- Asimismo *Holland y Brooks, del Dpto. de Patología de la Universidad de Texas en Dallas, intentaron determinar también el efecto del PFC en pacientes con un tiempo de protrombina < 1.6 veces del normal, y estos últimos encontraron que con el tratamiento de la enfermedad de base lograban alguna corrección, mientras que el PFC falló para mejorar el RIN a lo largo del tiempo. Por lo tanto no se justifica someter a los pacientes al riesgo transfusional.* ⁴⁴⁸

Recomendaciones para la reversión del RIN prolongado en ausencia de sangrado:

1. *No existe justificación para el uso de PFC para revertir la prolongación del RIN en ausencia de sangrado o de maniobras invasivas perentorias. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
2. *El uso de PFC no está indicado en las siguientes situaciones:*
 - a. *Reemplazo de volumen en niños o adultos. Los cristaloides son más seguros, económicos, y de mayor disponibilidad.*
 - b. *Como líquido de sustitución en Recambio Plasmático Terapéutico (excepto PTT o Goodpasture)*
 - c. *Alteración de los estudios de la coagulación sin evidencia de sangrado*
 - d. *Aporte de proteínas plasmáticas.*
 - e. *Aporte de inmunoglobulinas.*

INDICACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA

La **transfusión de sangre autóloga** es el procedimiento médico por el cual se reinfunde a un paciente sangre o componentes de la sangre que le habían sido extraídos previamente. De acuerdo al **momento de la extracción de sangre** se tratará de:

- **Preoperatoria**
- **Intraoperatoria**
- **Postoperatoria**

Los temores de producir efectos adversos en el receptor asociados a la transfusión y la baja disponibilidad de sangre aumentan el interés en reducir las transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en cirugías particularmente sangrantes. En referencias de inicios de la década de los 90' existía información que comunicaba que entre el 60-70% de las unidades de glóbulos rojos disponibles eran utilizadas en situaciones quirúrgicas ^{449 - 452}. Según un análisis más reciente, el 50% de la sangre fue empleada en el **Reino Unido** en circunstancias quirúrgicas.⁴⁵³ A pesar de que existen evidencias que permiten la reducción de los umbrales de transfusión publicadas recientemente ^{454 455} también existe evidencia de mala utilización de la sangre. ⁴⁵⁶

Existen tres **mecanismos** que podrían reducir del consumo de sangre alogénea:

- uso de agentes para reducir la pérdida sanguínea
- drogas que promueven la producción de glóbulos rojos
- técnicas que permiten la re-infusión de sangre autóloga

Las **técnicas** que permiten el **suministro de sangre autóloga peri-operatoria** son:

1. **pre-depósito (PDL)**
2. **hemo-dilución aguda normo volémica (HAN)**
3. **recuperación intra y pos operatoria de sangre (RIOS)**

Para valorar su utilidad se ponderaron casi exclusivamente estudios que utilizaron una de estas técnicas y no una combinación de ellas. En los estudios incluidos con más de una técnica fue posible desagregar los datos.

1. PRE-DEPÓSITO EN ESTADO LÍQUIDO (PDL)

Con la extracción de una unidad de sangre autóloga se disminuye el hematocrito del paciente-donante, se utiliza el hierro de depósito corporal (1 ml de sangre = 0.5 mg de hierro) y ante eso la eritropoyetina endógena estimula la producción de glóbulos rojos. Para que este proceso tenga lugar en forma rápida, eficaz y segura para el paciente, los depósitos deben ser capaces de ofrecer a la transferrina, la proteína que lleva el hierro desde los depósitos a los precursores eritropoyéticos, suficiente hierro para que la hemoglobina se eleve luego de cada extracción de sangre. Esto se logra administrando hierro suplementario. De ese modo se puede realizar la extracción subsecuente de unidades autólogas, cifra que puede alcanzar hasta 4 U ó más cada 4 a 7 días. El número de unidades que se desea colectar depende de la pérdida esperada en la intervención. En algunos casos bien seleccionados, con el propósito de extraer un número mayor de unidades, se puede agregar el uso de eritropoyetina recombinante rHuEP.

Hasta el presente, con el fin de evaluar su uso, fueron realizados **9 estudios aleatorizados** ^{457 -465} (8 de ellos analizados en un **meta-análisis** ⁴⁶⁶) que en total comprendieron 1231 pacientes de los que 598 correspondieron a la rama de predepósito.

- *En los 9 trabajos se comunicaron resultados referidos a datos respecto del número de pacientes que requirieron exposición a sangre alogénica y mostraron que la probabilidad de recibir ésta se redujo en un 63% del número global de pacientes (RR = 0.37; IC 95%: 0.26-0.54; p < 0.0001). En 5 estudios en pacientes oncológicos se obtuvo un RR de 0.49 (IC 95%: 0.38-0.63). En 4 estudios en enfermos ortopédicos los resultados indicaron un RR de 0.16 (IC 95%: 0.06-0.37). No existen estudios con asignación aleatoria en otro tipo de cirugías distintas a las mencionadas. En los distintos subgrupos de pacientes según el tipo de cirugía dicha probabilidad fue heterogénea. El 63.5% de los pacientes*

almacenaron 2 U de sangre. Existen datos insuficientes para determinar la influencia de la transfusión autóloga sobre los volúmenes de sangre alogénica transfundida, a pesar que algunos autores mencionan que la disponibilidad de las unidades autólogas induce un mayor uso de sangre. La media de disminución de Hb pre-operatoria fue de 1.23 g/dl en el grupo de **PDL**.

Se realizaron además, al presente, **49 estudios de cohorte** ⁴⁶⁷⁻⁵⁴⁵ que incluyeron 24.678 enfermos y 13.120 que depositaron sangre previamente a la cirugía.

- En total, el **PDL** disminuyó la probabilidad de recibir sangre alogénica en 67% de los pacientes (RR = 0.33; IC 95%: 0.26-0.37; $p < 0.000005$). A similitud con los trabajos aleatorizados existió heterogeneidad de acuerdo al tipo de cirugía. En cirugía cardiovascular el RR fue de 0.49 (IC 95%: 0.37-0.65). En cirugía ortopédica el RR fue de 0.31 (IC 95%: 0.24-0.36) y en cirugía oncológica el RR fue de 0.21 (IC 95%: 0.17-0.26). No existió influencia de la sangre autóloga sobre el tiempo de estadía hospitalaria o la presentación de infección o trombosis postoperatoria. Los datos existentes no fueron suficientes para permitir analizar la influencia de la sangre autóloga sobre mortalidad u otras variables del postoperatorio.

Todos los **estudios controlados** muestran **deficiencias metodológicas** (fundamentalmente un apareo inadecuado, mediciones no ciegas y con sesgos por variables subjetivas de evolución).

- El trabajo de **Etchanson** y colaboradores ⁵¹⁶ muestra que el uso indiscriminado de colectas de **PDL** agrega 0.0002 a 0.00044 **QALYs** (años de vida ganados ajustados por calidad de vida) con un costo que resultó entre U\$S 68 y 4783 por unidad de sangre autóloga. Cuando se analiza la **costo-efectividad** del procedimiento se encuentra que está en un rango que va de U\$S 235.000 a más de 23 millones por QALY. Sin embargo es esencial mencionar que en ese trabajo los autores incluyeron en el análisis indicaciones de pre-depósito de sangre autóloga en pacientes en los cuales era muy improbable que requirieran transfusiones.
- En un **estudio de costo-efectividad** de la **PDL** en CCV ⁵¹⁷ los autores concluyeron que la costo-efectividad de 2U de sangre era de U\$S 500.000 por QALY en comparación con el costo de la intervención quirúrgica que era menor a U\$S 50.000. Estas cifras fueron obtenidas por los autores incluyendo en el análisis todas las indicaciones con baja posibilidad de que el paciente requiriera sangre.

Sin embargo, empleando el procedimiento en pacientes que tienen indicaciones precisas, la **efectividad del uso de sangre autóloga** está demostrada. Si bien en la Argentina no podemos hacer el cálculo del riesgo residual de las unidades de sangre para transmitir ITT dado que nuestros donantes son en su mayor número donantes de primera vez, podemos afirmar que ese riesgo es probablemente mayor que el publicado por los bancos de sangre de los **EE.UU.** o algunos países de **Europa**, dado que la prevalencia de marcadores de ITT en nuestros donantes es mayor que en esos países. Por otra parte, hay quienes ponen en duda la seguridad expresada en las publicaciones, incluso en los países con alto desarrollo. ⁵¹⁸

- La más reciente revisión, en un centro hospitalario, sobre uso de transfusión autóloga por **PDL** en adultos, fue realizada en **Ottawa** y publicada por **Gail Rock** y colaboradores en 2006. En ella concluyen que la utilización de la sangre colectada por pre depósito decreció en un 50% en estos últimos 10 años, que la actividad del programa ha decrecido si se la compara con el período previo a 1996 y que debe prestarse atención a los bajos niveles de hemoglobina de los pacientes con posterioridad a la cirugía. Esta revisión muestra el mejoramiento en la indicación de predepósito, debido a las revisiones y evaluaciones del costo/beneficio y no el abandono de estos programas. ⁵¹⁹

Recientemente han aparecido publicaciones que muestran **alteraciones de la respuesta inmune** asociadas a la extracción de donaciones autólogas en pacientes con cáncer. Estas alteraciones muestran entre otras, una manifiesta disminución de la función celular de NK, lo cual genera preocupación relacionada con la posible recurrencia de la enfermedad de base. Los cambios que se observaron en la inmunidad innata y la celular podrían influir también en el riesgo de infecciones perioperatorias. ⁵²⁰

1.1 PDL en Pediatría:

La extracción del 10% de la volemia en los **niños > 4 años** es compensada con un mayor volumen de eyección del ventrículo y un aumento de la frecuencia cardíaca ⁵²¹, por lo que pueden ser sometidos a **PDL**. Los **pacientes elegibles** para ingresar en estos programas son los que van a ser sometidos a cirugía espinal, otras intervenciones ortopédicas, cirugía plástica, cardiovascular, neurocirugía, otorrinolaringología, donantes de médula ósea, donantes de riñón, o pacientes que presentan múltiples anticuerpos y en los que se planea una intervención quirúrgica. No cabe duda que el primer lugar lo ocupan los pacientes de cirugía ortopédica y entre ellos los espinales, por el volumen de la pérdida, porque se trata de niños mayores en buen estado de salud, por no tener infecciones asociadas y poseer en general buenos accesos venosos. En relación con los accesos venosos es interesante señalar que algunos autores utilizan el conector estéril de tubuladuras para poder utilizar agujas de menor calibre que las de 16G de las bolsas de sangre. ⁵²² Sin embargo no existen estudios aleatorizados que muestren la efectividad y eficiencia de esos dispositivos.

El cumplimiento del **programa de PDL** ha demostrado ser tan exitoso (en términos de la capacidad para donar del número de unidades requeridas según el cálculo la pérdida estimada de sangre) como en la población adulta. Según una gran cantidad de publicaciones (en las cuales se debe tener en cuenta el sesgo de selección) las tasas de éxito en pacientes pediátricos alcanzan rangos entre 70% y 100%. ^{523 - 528}

La **tasa de descarte de unidades extraídas** (porcentaje de unidades no transfundidas) varía entre el 6% y 31%. Si bien el porcentaje de utilización de las unidades donadas es alto se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios no definen en forma clara el umbral de Hto/Hb que justifica la indicación de la transfusión. Varios estudios sugieren que el uso podría ser mayor por tratarse de unidades autólogas. ^{523 524}

En relación con la **exposición a sangre alogénea**, el ya mencionado **metaanálisis** de Carless y colaboradores ⁴⁶⁶ concluye que la probabilidad de recibir sangre alogénea se redujo en un 63% (RR = 0.37, IC 95%: 0.26-0.54; p < 0.0001) como lo señaláramos más arriba. Este estudio no incluye trabajos en pediatría pero los estudios observacionales en pediatría muestran resultados similares.

La existencia de un exclusivo **punto final de análisis** (la probabilidad de recibir o no sangre alogénica) en la mayoría de los estudios, los **errores metodológicos** y la carencia de análisis acerca de la influencia de **PDL** sobre **morbi-mortalidad y costos**, impiden suministrar una recomendación sobre la **eficiencia**.

Beneficios de la utilización del pre-depósito de sangre autóloga:

- Disminución del uso de sangre homóloga
- Disminución del riesgo de adquirir enfermedades infecciosas
- Evitación de los efectos inmunosupresores de la transfusión
- Utilización de la propia sangre cuando se poseen múltiples anticuerpos contra antígenos de los GR
- Eliminación de aloinmunización a antígenos de leucocitos, plaquetas y proteínas del plasma, lo cual en los niños y adolescentes es de gran importancia por su impacto en el futuro transfusional del paciente, en los embarazos, en futuros trasplantes, etc.
- Eliminación de las reacciones febriles, alérgicas y las reacciones hemolíticas agudas y retardadas.

Riesgos e inconvenientes de la utilización del pre-depósito de sangre autóloga:

- Selección incorrecta del donante: mala disposición del paciente, infección bacteriana silenciosa
- Posibilidad de que la operación se posponga por razones institucionales o del paciente, con los inconvenientes consecuentes.
- Complicaciones durante la extracción: atención en un ambiente inadecuado, extracción de un porcentaje inadecuado de la volemia.
- Contaminación bacteriana durante el procesamiento: idéntica a la que ocurre con sangre homóloga.
- Problemas en la conservación: desarrollo bacteriano por mal control de los refrigeradores, pérdida de las unidades depositadas por corte de energía eléctrica.
- Errores en la adjudicación del componente: se puede producir incompatibilidad ABO o transfundir a un paciente la unidad compatible de otro donante de sangre autóloga.

Contraindicaciones del pre-depósito de sangre autóloga:

- La estimación de la pérdida de sangre no la justifica
- Falta de aceptación del procedimiento por el paciente
- Red venosa no apta para la extracción
- Proceso infeccioso crónico o colocación de sonda vesical permanente
- Historia de reacciones vasovagales previas
- Intolerancia al suplemento con hierro

Recomendación para la indicación de PDL:

Se recomienda la realización de pre-depósito de sangre autóloga cuando para la selección del paciente se tiene en cuenta los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

2. HEMODILUCIÓN AGUDA NORMOVOLÉMICA (HAN)

Es el procedimiento por el cual se extrae sangre al paciente en el preoperatorio inmediato con el objeto de reservarla para su infusión (sangre con Hto normal) durante o al finalizar la cirugía. Se repone con expansores de volumen (cristaloides o coloides) la volemia previamente extraída. Se desciende de ese modo el hematocrito, lo cual hará que cuando se produzca el sangrado, la masa eritrocitaria perdida sea menor por estar diluida la sangre del paciente. Esta situación hemodinámica optimiza las condiciones reológicas de la sangre, con disminución de la densidad y aumento de la velocidad capilar, mejorando la perfusión microvascular y aumentando la resistencia periférica.

Fueron realizados al presente **34 estudios aleatorizados** con un total de 1.472 pacientes y 795 en la rama **HAN**. Treinta fueron analizados en el **metanálisis** reciente realizado por *Carless y col.* ⁴⁶⁶ Catorce estudios se refirieron a cirugía cardíaca, 8 a ortopédica y 12 comprendían a pacientes con cirugías varias (vasculares, torácicas y urológicas).

- En 27 estudios ⁵²⁹⁻⁵⁵³ existieron referencias al número de pacientes expuestos a sangre alogénica. Estos estudios incluían un total de 1.152 pacientes, con 620 en la rama de HAN. La utilización de HAN permitió la no exposición a sangre alogénica en el 32% de los pacientes (RR = 0,68, IC 95%: 0.55- 0.84; $p < 0.0002$).
- En 11 estudios con pacientes sometidos a cirugía cardíaca no existió exposición a sangre alogénica en 22% de pacientes (RR = 0.78, IC 95%: 0.57-1.04).
- En 6 estudios de cirugía ortopédica no existió exposición a sangre alogénica en el 21% de los pacientes con HAN (RR = 0.79, IC 95%: 0.60- 1.06).
- En 10 estudios de cirugías varias un 57% de los enfermos sometidos a HAN no recibieron sangre alogénica (RR = 0,43, IC 95%: 0.23-1.75).
- A diferencia de **PDL**, en 17 estudios fue posible valorar el volumen de sangre alogénica transfundida en los distintos grupos; la media de reducción en los pacientes con **HAN** fue de 2 unidades (rango: 1.1-2.7)
- En 4 estudios con 118 pacientes no existieron diferencias en el **tiempo de estadía hospitalaria**. Cuatro estudios muestran una reducción estadísticamente significativa de las trombosis en el post-operatorio ($p < 0.05$), pese a que 1 trabajo exclusivo aporta el 83% de los pacientes. A pesar de la pobreza de los datos no se infiere diferencia estadísticamente significativa en incidencia post-operatoria de muerte, infección o infarto agudo de miocardio de miocardio.

Al igual que en el **PDL** existe marcada **heterogeneidad** entre los estudios, **apareo inadecuado**, no son **ciegos**, se observan **sesgos** por variables subjetivas de evolución y hay un escaso **número de pacientes** por estudio.

- Se realizaron 7 **estudios de cohorte** ⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁹⁻⁵⁵³⁻⁵⁵⁴ con 355 pacientes y presencia de datos que muestran el grado de exposición a sangre alogénica. El uso de **HAN** disminuyó en 55% el número de pacientes que requirió unidades de sangre alogénica ($p < 0.0001$). La disminución media de sangre alogénica fue de 2.8 (rango: 1.2-4) unidades por paciente en los 7 estudios. Dos estudios no mostraron influencia sobre la cantidad de días de estancia hospitalaria. No existe información suficiente que permita extraer conclusiones respecto de otras variables del período post-operatorio.

Pese a que en los estudios de **HAN** existe mayor cantidad de datos que en los de **PDL** (disminución en el uso de sangre alogénica por paciente, duración de la estadía hospitalaria, trombosis posoperatoria) que permitirían mayores conclusiones, existen **errores metodológicos, falta de cegamiento y sesgos** por las variables subjetivas de la evolución de los casos. Asimismo, en relación a la **eficiencia** de la utilización de **HAN**, los estudios contienen errores metodológicos y carecen de análisis acerca de la influencia de **HAN** sobre **morbi-mortalidad y costos**, por lo que no se puede suministrar una recomendación.

Este procedimiento es muy útil en los pacientes con estimación de pérdida que requerirá transfusión, y que no pueden realizar predepósito por razones médicas (infecciones urinarias, mala red venosa, mala disposición al procedimiento, por vivir en lugares alejados de los centros de atención, por ser testigos de Jehová, en cirugías de urgencia, como coadyuvante cuando las unidades de predepósito no alcanzan para cubrir las pérdidas o bien cuando la cirugía consta de 2 tiempos). Está limitado en pacientes con hemoglobinopatías, otras anemias, desórdenes de la hemostasia, inestabilidad hemodinámica, afecciones de la función cardíaca o pulmonar, emergencias quirúrgicas.

2.1 HAN en Pediatría

Los pacientes deben tener por lo menos **4 años de edad** para asegurar su madurez cardiopulmonar que permite que se desencadenen los mecanismos de compensación cardiocirculatoria apropiados. Si el trabajo cardíaco compensa la situación, la liberación del oxígeno a los tejidos, con un hematocrito entre 25 y 30% se puede hacer tan bien como con 35-45%. Hay controversias acerca de la seguridad de trabajar con cifras menores de hematocrito. Se habla de hemodilución leve (Hto 25-30%), moderada (20-25%) y severa (Hto < 20%). En Pediatría se encuentran referencias predominantes sobre hemodilución moderada y severa en los procedimientos para los que también se implementa PDL. La extracción de oxígeno del miocardio se mantiene en una razón de 55-70%, lo cual se produce por vasodilatación coronaria. La extracción de oxígeno desde otros tejidos como músculos, piel, intestinos es de una proporción de 5 a 10%, lo cual se produce como compensación por la disminución de la liberación y el aumento de la extracción.

Ventajas del uso de HAN

- Disminución en el uso de sangre alogénea en pacientes con y sin pre-depósito
- Las reacciones transfusionales por error de unidad están minimizadas
- La sangre extraída es fresca con todos los factores de coagulación y plaquetas
- Menor costo que la sangre homóloga
- Puede utilizarse en lugar del predepósito cuando el paciente no tiene acceso a éste por diferentes razones.
- Aplicable a casi todos los procedimientos quirúrgicos

Desventajas de HAN

- Disminución de la reserva amortiguadora de masa de GR ante una hemorragia masiva
- Menor liberación de oxígeno a los tejidos
- Puede requerirse tener habilitado un catéter pulmonar y una vía arterial en los pacientes
- Puede requerirse una estadía mayor en el quirófano en pacientes pequeños

Recomendación para la indicación de HAN:

Se recomienda el uso de HAN en todo tipo de cirugía y para permitir la cirugía en aquellos pacientes que objetan las transfusiones por razones de conciencia, cuando para la selección del paciente se tiene en cuenta los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

3. RECUPERACIÓN INTRA - OPERATORIA DE SANGRE (RIOS)

La sangre se recoge del campo quirúrgico, se lava una cantidad variable de veces por medio de máquinas especialmente diseñadas para ello ⁵⁵⁵, se separan los GR de los otros componentes, los GR se filtran a través de filtros de microagregados y se reinfunde al paciente durante o después de la cirugía. Este procedimiento puede utilizarse en el período intra o postoperatorio. Este método para obtener y transfundir sangre autóloga es el que menor impacto tiene sobre la fisiopatología del paciente, ya que en realidad lo que se colecta es la sangre que ya fue perdida por el paciente con el objetivo de reducir la exposición a sangre alogénica.

- En 2 **metanálisis** ⁴⁶⁶⁻⁵⁵⁶ recientes con 49 **estudios randomizados** (3732 enfermos, 1890 randomizados para **RIOS**) fueron documentadas las siguientes características: tipo de cirugía (21 ortopédicas, 24 cardíacas), tipo de sangre infundida (lavada, no lavada, filtrada), momento de la infusión (pos operatorio 32, intra operatorio 10 y pre 7). Todas las cirugías fueron electivas y no urgentes en >12 años. Se determinó que la RIOS redujo la exposición a sangre alogénica (RR = 0.60; IC 95%: 0.51-0.70). En cirugía ortopédica fue más beneficiosa (RR = 0.42; IC 95%: 0.32-0.54) que en cirugía cardíaca (RR = 0.78; IC 95%: 0.68-0.88). Se determinó que la infusión de GR lavados redujo la exposición a sangre alogénica (RR = 0.54; IC 95%: 0.53-0.72) respecto de los no lavados (RR = 0.71; IC 95%: 0.60-0.85). De los estudios analizados no surgieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, reoperación por sangrado, infección postoperatoria, complicación de heridas, trombosis venosa, accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio y estadía hospitalaria entre los enfermos sometidos a RIOS y los no sometidos.
- El único **estudio de costo-efectividad** ⁵⁵⁶ mostró un rango entre U\$S 120.794 y U\$S 578.278 por QALY ganado al utilizar esta intervención, cifra que no fue considerada particularmente atractiva.

En **cirugía cardíaca**, pese a que la **RIOS** podría hallarse justificada a la luz de éste **metanálisis**, deben realizarse otras consideraciones (por ejemplo: uso de técnicas mínimamente invasivas, uso de agentes anti-fibrinolíticos ⁵⁵⁷, umbrales más altos para la transfusión ⁵⁵⁸) que han mostrado disminuir la pérdida postoperatoria, la cantidad de re-operaciones y la cantidad de transfusiones alogénicas realizadas.

La **recuperación de sangre en el período post-operatorio** no reduce la necesidad de sangre alogénica. Con este propósito se usan dispositivos que no incluyen el lavado de los glóbulos rojos recolectados y la sangre se reinfunde por medio de un filtro de microagregados. La sangre recogida de esta forma está diluida, parcialmente hemolizada, desfibrinada y contiene altos niveles de citoquinas. Ha habido comunicaciones de varios autores señalando el aumento del riesgo de contaminación bacteriana de la sangre a transfundir colectada de esa forma.

3.1 RIOS en Pediatría

La aplicación de RIO más frecuente y menos discutida en niños es en cirugías espinales, cirugías de corrección de luxación de cadera y cardiovasculares; sin embargo también se la utiliza (seleccionando caso por caso) en otras intervenciones como trasplante de hígado, injuria esplénica, craneoestenosis ⁵⁵⁹, remoción de escaras en quemados ⁵⁶⁰, etc.

Ventajas del uso de RIOS

- Disminución del uso de sangre alogénica
- Se puede programar o utilizar en las emergencias
- Pocas posibilidades de cometer errores administrativos
- No altera la fisiología del paciente

Desventajas del uso de RIOS

- Su costo es el más alto de los procedimientos de sangre autóloga
- Requiere la presencia de un operador experimentado
- Si no se realiza en forma apropiada pueden producirse complicaciones en el paciente: coagulopatías de consumo, hemólisis.

Contraindicaciones del uso de RIOS ⁵⁶¹

Absolutas:

- Cuando se usan materiales microfibrilares de colágeno como hemostáticos
- Fluidos corporales infectados en pacientes con prótesis

Relativas:

- Cuando el paciente es portador de un virus letal que puede infectar a los operadores
- Cuando hay contaminación de la sangre derramada con líquido amniótico
- Cuando se utiliza metacrilato de metilo, peróxido de hidrógeno, BetadineR y antibióticos tópicos no permitidos para uso parenteral
- Cuando se presume que puede haber células malignas en la sangre a recuperar, aunque no se ha demostrado la relación entre células malignas circulantes y metástasis
- Hay algunas comunicaciones sobre el uso de sangre contaminada con bacterias en adultos, no hubo efectos adversos, pero en todos los casos la sangre fue lavada y los pacientes fueron tratados con antibióticos. Se considera que el lavado disminuye los microorganismos en el producto pero no los elimina totalmente.

Recomendación para la indicación de RIOS:

Teniendo en cuenta en el proceso de selección del paciente los beneficios, riesgos y contraindicaciones de este procedimiento, se recomienda el uso de recuperación intra-operatoria de glóbulos rojos lavados en cirugía ortopédica (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE) y otras cirugías (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL) a efectos de reducir la exposición a sangre alogénica.

4. Transfusión Autóloga y utilización de EPO

Varios estudios mostraron la eficacia de su utilización en el mejoramiento de la recuperación de unidades de sangre para el predepósito de sangre autóloga y en la reducción del uso de sangre homóloga en pacientes que no tienen predepósito. Las **indicaciones** incluyen: pacientes que requieren 4 ó más unidades de sangre o en aquéllos que están anémicos al comenzar el predepósito, para disminuir el uso de sangre alogénea en los pacientes en los que no podía realizarse predepósito y/o para aumentar el volumen de GR (hematocrito) en pacientes testigos de Jehová, permitiendo de ese modo una mejor recuperación de sangre autóloga mediante **HAN y RIOS**, cuando estos procedimientos son aceptados por ellos. ^{562 563 564} La mayor parte de esos estudios fueron hechos en pacientes adultos; son escasos los estudios en Pediatría. ⁵⁶⁵

Debido a que la eritropoyesis puede no ser lo suficientemente estimulada durante el predepósito es que se plantea la adición de **Epo exógena** con este propósito. Debe tenerse presente que puede haber una deficiencia funcional del hierro, que se traduce por una falta de disponibilidad del mismo para la transferrina a pesar de la existencia de un depósito de hierro normal. Esto debe tenerse presente cuando se prescribe el hierro como suplemento, esencial durante el período que dura el predepósito y por supuesto cuando se administra Epo. Cuando se trata de **niños** es de destacar que se ha encontrado que son en general deficientes en hierro, tienen niveles de ferritina entre 32-43 ng/ml. ⁵⁶⁶ Si se desea una buena respuesta a la Epo, se recomienda que los niveles de ferritina en este período superen los 100 ng/ml. ⁵⁶⁷

Recomendación para el uso de EPO:

En el contexto de la transfusión autóloga se recomienda el uso de EPO (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

INDICACIONES PARA EL USO DE COMPONENTES IRRADIADOS

1. FUNDAMENTO

La **enfermedad injerto versus huésped asociada a la transfusión (EIVH AT)** es una reacción adversa poco frecuente pero fatal, y está relacionada con la proliferación de linfocitos T que se encuentran en los componentes celulares y que reaccionan contra tejidos del receptor. La prevención de esta complicación no deseada es la **irradiación gamma de los componentes celulares**, la cual inactiva los linfocitos T al acortar su supervivencia e inhibir su proliferación, con la preservación de la función de las otras células.

Las **recomendaciones de irradiación** están sustentadas en:

- El conocimiento que existe acerca de las poblaciones de pacientes en **riesgo de desarrollar EIVH AT**, teniendo en cuenta que la probabilidad de ocurrencia de EIVH AT luego de una transfusión está directamente relacionada con el grado de disparidad inmunológica entre el injerto y el paciente, con el número y viabilidad de linfocitos contenidos en el injerto y con la capacidad del paciente para desarrollar una respuesta inmune ante el injerto. ⁵⁶⁸
- La **comunicación de casos de EIVH AT** en diferentes contextos clínicos. ⁵⁶⁹⁻⁵⁷⁵

2. INDICACIONES CLÍNICAS

2.1 Población pediátrica:

La probabilidad de desarrollo de EIVH AT en **neonatos** (y más específicamente en **prematuros**) está relacionada con la inmadurez inmunológica del receptor, a expensas de la presencia de linfocitos T inmaduros, del aumento de los linfocitos B y del bajo número de células NK. ⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁹ Los casos descritos en pacientes neonatales, aparentemente inmunocompetentes, ocurrieron luego de transfusiones intrauterinas o procedimientos de exanguinotransfusión.

- **Transfusión intrauterina:** Se ha postulado que el feto es menos capaz de reaccionar ante los linfocitos contenidos en la sangre transfundida ⁵⁸⁰ y se ha comunicado un caso de EIVH AT luego de transfusiones intrauterinas. ⁵⁸¹
- **Transfusión intrauterina y exanguinotransfusión:** La frecuencia de realización de transfusiones intrauterinas es baja, y el número de pacientes que luego de las mismas requieren EXT es aún más pequeño. Se han descrito 3 casos de EIVH AT en pacientes bajo estas circunstancias. ^{582 583 584 585 586}
- **Exanguinotransfusión:** Han sido descritos 4 casos de EIVH AT en este contexto, 3 de ellos ocurridos en neonatos pretérmino. ^{574 575 580 587}
- **Inmunodeficiencia congénita:** La mayoría de los casos comunicados de EIVH AT en neonatos son pacientes con inmunodeficiencias primarias con alteración funcional de los linfocitos T. ^{574 587-603}
- **Transfusión de pequeños volúmenes:** Se han comunicado 3 casos, uno de los cuales ha ocurrido en un paciente pretérmino ⁶⁰⁴, otro luego de múltiples transfusiones en un paciente sometido a membrana de circulación extracorpórea ⁶⁰⁵, y el último paciente luego de la transfusión de granulocitos paternos ⁶⁰⁶, lo que demuestra la extremadamente baja prevalencia en relación a lo frecuente de la práctica transfusional en este grupo de pacientes.
- **Cirugía Cardiovascular:** Se han comunicado casos de EIVH AT en pacientes adultos inmunocompetentes sometidos a cirugía cardiovascular, en situaciones de homocigocidad entre donante y receptor. ^{607 608} Asimismo se ha sugerido que el *bypass* cardiopulmonar induce un estado de inmunosupresión que favorece la susceptibilidad a las infecciones virales. ^{609 610 611} Hay 2 casos comunicados en pacientes neonatos sometidos a cirugía cardiovascular y con diagnóstico de síndrome de di George. ⁵⁶⁸

2.2 Pacientes con inmunosupresión adquirida:

- **Transplante de M.O.:** La **irradiación** es una práctica ampliamente aceptada por numerosos centros de referencia ⁶¹² y hay pocos casos descritos de EIVH AT en este contexto desde la comunicación del primer caso en 1961. Se han descrito casos también en pacientes sometidos a TMO autólogo. ⁶¹³
- **Enfermedades hematológicas malignas:** La mayoría de los casos de EIVH AT fueron comunicados en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. ⁶¹⁴ Se han reportados casos de EIVH AT en pacientes con leucemias agudas bajo intenso tratamiento de quimioterapia. ⁶¹⁵⁻⁶¹⁸ Los pacientes con enfermedad de Hodgkin, con su asociado estado de inmunodeficiencia, son de alto riesgo de desarrollo de EIVH AT. ⁶¹⁹⁻⁶²⁵ Si bien los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin parecen ser menos susceptibles a adquirir EIVH AT, algunos casos también han sido comunicados. ⁶²⁶⁻⁶²⁹ En pacientes con leucemias crónicas y con tratamiento con análogos de la purina (drogas altamente inmunosupresoras como la fludarabina) se han comunicado casos de EIVH AT. ⁶³⁰⁻⁶³³
- **Tumores sólidos:** El tratamiento para pacientes con tumores de órganos sólidos ha cambiado, siendo en la actualidad más intensamente mieloablativo e inmunosupresor, condición que los hace susceptibles a desarrollar EIVH AT. Se han comunicado casos en pacientes con **neuroblastomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón.** ^{634 635 636 637 638}
- **Transplante de órganos sólidos:** Es una rara complicación en pacientes sometidos a transplante de órganos sólidos. Hay sólo 4 casos comunicados en **transplante renal** ^{639 640}, **hepático** ⁶⁴¹ y **cardíaco** ⁶⁴². Se ha postulado que en estos pacientes la fuente de la reacción injerto versus huésped es causada por la proliferación de linfocitos provenientes del órgano transplantado. La tipificación de los linfocitos permitiría la diferenciación entre los 2 tipos de enfermedad de injerto versus huésped. ⁶⁴³
- **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA):** Hay sólo un caso comunicado de EIVH AT en un paciente pediátrico con SIDA ⁶⁴⁴. Se ha sugerido que la ausencia de casos comunicados de EIVH AT en este contexto está relacionada con que la mayoría de estos pacientes ya recibían componentes irradiados. Pero se considera además que los linfocitos del donante podrían, al ingresar a la circulación del paciente, ser rápidamente infectados por el HIV, limitando así su capacidad para dar curso a la EIVH AT. ⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ Es por esto que no se considera al SIDA como factor de riesgo para desarrollar EIVH AT. ^{648 649}

2.3 Pacientes inmunocompetentes:

La EIVH AT también puede desarrollarse en **pacientes inmunocompetentes** cuando el individuo no es capaz de reaccionar inmunológicamente contra la sangre transfundida. Cuando el donante y el receptor inmunocompetente comparten uno de sus haplotipos puede producirse la EIVH AT. El receptor no reconoce las células del donante como extrañas y no puede rechazarlas. Así, los linfocitos T transfundidos se injertan y son capaces de generar una reacción contra los tejidos del receptor, contra el haplotipo que no comparten.

- *Hay numerosos casos comunicados de EIVH AT en pacientes inmunocompetentes, la mayoría proviene de Japón donde la homocigocidad es relativamente frecuente.* ^{607 608 65- 655} Esto también puede suceder cuando se utiliza sangre de un familiar de cualquier grado para transfundir inmunocompetentes.

3. ASPECTOS OPERATIVOS DEL PROCEDIMIENTO DE IRRADIACIÓN

3.1 Componentes a ser irradiados:

Todo componente celular de la sangre, incluyendo concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas y concentrados de granulocitos, contienen linfocitos T viables e inmunocompetentes y podrían estar implicados en el desarrollo de EIVH AT. En relación con el plasma hay publicaciones cuyos resultados indicarían la presencia de linfocitos en el plasma, sin embargo dado el diseño de las publicaciones no pueden ser tenidos en cuenta para hacer recomendaciones.

3.2 Método de irradiación:

Al presente la **irradiación gamma** es el único método aceptado para prevenir EIVH AT en pacientes susceptibles. La irradiación gamma proviene de la actividad de isótopos radioactivos como el cesio-137 o el cobalto-60. El **equipo de irradiación** a utilizar debe contar con un **plan de mantenimiento preventivo** que asegure que la dosis emitida es la esperada y que debe incluir, entre otros aspectos, el ajuste del tiempo de irradiación por ciclo en relación al progresivo decaimiento de la fuente de emisión, la medición y distribución de la dosis en distintos puntos de la unidad y control de la radiación ambiental. Asimismo se debe contar con un método que permita verificar en cada ciclo de irradiación que el componente ha recibido la dosis adecuada.

3.3 Dosis de irradiación:

Se han llevado a cabo estudios para evaluar la **dosis** adecuada que inhiba la actividad de los linfocitos T y que al mismo tiempo permita la viabilidad de los componentes celulares a transfundir. Si bien hay **variabilidad** en relación a la dosis determinada y la conservación de la función y viabilidad de los diferentes componentes celulares, se recomienda una dosis de irradiación de 25 Gy en el centro del producto, y un mínimo de 15 Gy en cualquier punto de la unidad.⁶⁵⁶ Dosis superiores a 50Gy han demostrado tener efectos negativos sobre la función y viabilidad plaquetaria.⁶⁵⁷

3.4 Viabilidad de los componentes irradiados:

Se ha comprobado que la **sobrevida de los GR** disminuye con la **irradiación**⁶⁵⁸ y que la misma afecta la membrana eritrocitaria provocando una pérdida de potasio intracelular y un incremento de Hb libre en plasma.^{659 660} De estos efectos de la irradiación sobre los GR se desprende la recomendación de no almacenar los GR por un período mayor a 28 días luego de su irradiación (el tiempo total de almacenamiento no debe exceder el establecido para los CGR no irradiados). Los CGR para transfusión intrauterina y para la población neonatal y pediátrica en general, deberían ser irradiados inmediatamente antes de su uso.^{656 661}

A dosis de 25–35 Gy, las plaquetas mantienen su viabilidad y función hasta los 5 días de su almacenamiento,^{662 663} por lo tanto la irradiación se puede realizar en cualquier momento durante su almacenamiento, sin que esto afecte la vida media de las plaquetas. Los efectos deletéreos de la irradiación sobre los granulocitos se observan con dosis superiores a 100Gy.

TABLA 4. Recomendaciones para el uso de componentes irradiados:

| CONDICION | RIESGO DE EIVH AT | NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|--------------------------|--|
| <i>Síndromes de inmunodeficiencia congénita Pacientes candidatos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (autólogo o alogéneo) Transfusiones intrauterinas Transfusiones con componentes provenientes de familiares directos Transfusiones de plaquetas HLA seleccionadas Enfermedad de Hodgkin Pacientes en tratamiento con drogas análogas de la purina Toda transfusión de granulocitos cuando provienen de donantes alogénicos que no han donado médula ósea. (No deben ser irradiados los concentrados de granulocitos provenientes de un individuo que ha sido el donante de médula ósea del receptor)</i> | ALTO | BAJO - FUERTE |
| <i>Leucemia aguda Linfoma no Hodgkin Tumores sólidos con tratamiento intensivo de radioterapia-quimioterapia Exanguinotransfusión Transfusiones en neonatos pretérmino Pacientes sometidos a cirugía cardiovascular Receptores de trasplantes de órganos sólidos</i> | MODERADO | BAJO - FUERTE |

INDICACIONES PARA LA LEUCORREDUCCIÓN DE COMPONENTES CELULARES

1. DEFINICIÓN

La **leucorreducción** es la disminución de los leucocitos, en los componentes celulares, a valores menores a 5×10^6 por unidad de GR o una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto. ^{664 665}

2. OBJETIVOS DE LA LEUCORREDUCCIÓN

- Disminuir la concentración de las células presentadoras de antígenos (dendríticas, monocitos) y linfocitos con el objeto de minimizar las reacciones transfusionales secundarias a la interacción antígeno-anticuerpo.
- Disminuir la incidencia de CMV y otros patógenos intraleucocitarios.

3. TIPOS DE LEUCORREDUCCIÓN

a. Selectiva (LRS): se leucorreduce el componente seleccionado en indicaciones específicas según la patología del paciente.

b. Universal (LRU): se realiza previo al almacenamiento de los componentes.

- *Un análisis de 6 estudios observacionales pre y post-instauración de la LRU, sobre 19.113 pacientes evaluados de cirugía electiva abdominal, ortopédica, cardíaca y UTI neonatal no observó disminución de la mortalidad post-implementación de la LRU ni disminución del riesgo de infección posoperatoria, luego del ajuste por factores de confusión.* ⁶⁶⁶
- *Otra investigación que incluye 10 estudios observacionales pre y post-implementación de la LRU en una población de 3073 pacientes de cirugía colorrectal y cardíaca demostraron que los pacientes transfundidos con GR leucorreducidos pueden beneficiarse con una disminución de infecciones post-operatorias pero no hubo diferencias en el 2º punto final que fue la mortalidad.* ⁶⁶⁷

4. MÉTODO

4.1 Tipos de filtro:

Varias **técnicas** han sido utilizadas para remover leucocitos de la sangre incluyendo: ⁶⁶⁸

- **Centrifugación diferencial:** extrayendo el “buffy-coat” o “capa de glóbulos blancos”
- **Congelado y descongelado**
- **Filtración:** ha sido y permanece siendo el método más comúnmente utilizado. El **filtro** que se utiliza para la leucorreducción es el de 3ra. generación, que reduce en 3 órdenes de magnitud o 3 logs o $<5 \times 10^6$ por unidad de GR o una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto. ⁶⁶⁹

4.2 Momento de realización de la leucorreducción:

Realizar la **leucorreducción** dentro de un corto tiempo luego de la extracción tiene la ventaja de que los leucocitos son eliminados antes de que liberen citoquinas, fragmentos de membranas celulares y probablemente virus intra-celulares que no se pueden remover por el filtrado llevado a cabo justo antes de la transfusión. Se ha observado una relación entre la edad del concentrado plaquetario y el nivel de citoquinas (como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral) y la cantidad de fragmentos de leucocitos. Las citoquinas han sido implicadas en la patogénesis de las reacciones febriles no hemolíticas (RFNH) particularmente luego de las transfusiones de plaquetas, y existe evidencia experimental de que los fragmentos de leucocitos juegan un rol en la aloinmunización primaria HLA. ⁶⁷⁰

- **Estudios experimentales** ^{671 672 673 674} demuestran que las plaquetas incluidas en un pool previo a su almacenamiento mantienen sus características morfológicas bioquímicas y funcionales.
- Asimismo un **ensayo clínico** ⁶⁷⁵ concluye que la efectividad de la transfusión de CP almacenados en pool y almacenados individualmente no difiere en términos del Incremento Corregido de Plaquetas.

La **limitación** de esta práctica está relacionada con el riesgo potencial de **contaminación bacteriana** durante el proceso de la realización del **pool** y de la posibilidad de incrementar el crecimiento bacteriano durante el almacenamiento debido a mayor volumen de plasma.⁶⁷⁶ En **Europa** es una práctica de rutina realizar **pool** de plaquetas previo a su almacenamiento obtenidas por **buffy coat** (que utiliza conector estéril de tubuladuras), manteniendo la viabilidad del componente por 5 días. ⁶⁷⁷⁻⁶⁸¹ Una situación diferente es la que se presenta al procesar CP a partir de plasma rico en plaquetas. En este contexto, una vez realizado el **pool**, la viabilidad del mismo se extiende por 4 horas. La extensión del periodo de almacenamiento requerirá de la implementación de un método validado que permita la detección de contaminación bacteriana.^{682 683} Por lo expresado se recomienda mantener un stock de CP leucorreducidos dentro de las primeras 24 horas luego de la extracción para los pacientes que por su patología requieren un soporte transfusional sostenido en el tiempo.

4.3 Vida media del hemocomponente post-filtración:

La vida media y el almacenamiento de una unidad filtrada son idénticos al vencimiento de una unidad no filtrada si se efectúa en circuito cerrado o mediante filtro colocado con un dispositivo de conexión estéril. ⁶⁸⁴

5. INDICACIONES CLÍNICAS DE HEMOCOMPONENTES LEUCORREDUCIDOS:

5.1 Prevención de recurrencia de la Reacción Febril no Hemolítica (RFNH):

La **tasa de RFNH** depende del tipo de componente. La **incidencia** publicada tiene un rango de 0.12% a 0.5% para los CGR no leucorreducidos ^{685 686} y entre 1.7% y 31% para CP no leucorreducidos. ^{687 688}

La **patogénesis de las RFNH post-transfusión de GR y de CP** es diferente:

- Asociada a transfusión de GR:** La RFNH secundaria a la transfusión de GR es causada, en la mayoría de los casos, por aloinmunización HLA.
 - Asociada a transfusión de plaquetas:** Se ha demostrado que la causa de RFNH luego de transfusión de CP se debe a citoquinas pirogénicas liberadas de los leucocitos durante los 5 días de almacenamiento plaquetario. ^{689 690 691} La observación de que la mayoría de las RFNH post-transfusiones de plaquetas es mediada por el plasma confirma el rol etiológico de estas citoquinas o de otros mediadores. ^{692 693 694}
- Hay un **único ensayo aleatorizado controlado** que muestra que la **leucorreducción de los CP** realizada previo al almacenamiento es más efectivo en la prevención de **RFNH** que la previa a la administración de la transfusión en pacientes con enfermedades hematológicas y oncológicas. ⁶⁹⁵
 - Posteriormente se estudiaron 3 **cohortes retrospectivas** cuyo objetivo era evaluar el impacto de la leucorreducción pre y postalmacenamiento en relación a la frecuencia de aparición de **RFNH**. ⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ Si bien existe variabilidad en los 3 estudios, son consistentes en relación a los resultados y demuestran una disminución en la frecuencia de RFNH luego de la implementación de la leucorreducción universal.

5.2 Prevención de la Refratariedad Plaquetaria:

La **refratariedad plaquetaria** es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas post-transfusional. La leucorreducción con filtro remueve plaquetas activadas; las remanentes sobreviven pero el precio es la disminución en el número de plaquetas transfundidas en un 20% aproximadamente. ⁶⁹⁹ El mecanismo preciso de aloinmunización HLA no es muy conocido. Se postula que la aloinmunización HLA es iniciada por células intactas que expresan tanto antígenos de HLA clase I y II. Estas células son los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. Las plaquetas expresan sólo antígenos HLA de clase I (A-B-C) siendo este el racional para utilizar hemocomponentes leucorreducidos para prevenir la aloinmunización HLA y la consiguiente refratariedad plaquetaria. ⁷⁰⁰ La aloinmunización por antígenos plaquetarios específicos (HPA) es mucho menos frecuente. Los alo-anticuerpos plaquetarios más frecuentemente involucrados son los anti-HPA 5b, 1b, 5a, 2b y 1^a. ⁷⁰¹

- El trabajo más importante en cantidad de muestras analizadas mostró una prevalencia de aloinmunización en pacientes politransfundidos de 3.9% para anti-HLA (con técnica de linfocitotoxicidad LCT) y 0.15% para hemocomponentes provenientes de leucorreducción selectiva derivados de “Buffy-Coat o “Capa de Glóbulos Blancos”.⁷⁰²
- Otro trabajo sobre 330 muestras de 55 pacientes refractarios seleccionados demostró que un 24.5% presentaban alo-anti-HLA con técnica de MAIPA y 8.2% con técnica de LCT, y 1.81% alo-anti-HPA.⁷⁰³
- En el año 2004 se publicó un estudio que comparó la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en la era pre y post LRU en **Canadá**, y mostró que el 19% de los pacientes se aloinmunizaron en la era pre-leucorreducción y un 7% post-leucorreducción universal ($p < 0.001$). Con respecto a la refractariedad plaquetaria un 14% fueron refractarios pre-leucorreducción y un 4% post-leucorreducción ($p < 0.001$). La conclusión de este trabajo fue que la leucorreducción reduce la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos.⁷⁰⁴
- La evidencia de mejor calidad metodológica que sostiene los beneficios de la leucorreducción en la prevención de la aloinmunización HLA plaquetaria proviene del **TRAP Study**. Compara puntos finales en pacientes que recibieron CP no modificados vs. CP leucorreducidos y demuestra que los pacientes tratados con CP leucorreducidos tienen una menor incidencia tanto de presencia de anticuerpos linfocitotóxicos (185 vs. 45%; $p < 0.001$) como de refractariedad plaquetaria (7% versus 16%; $p = 0.03$).

5.3 Disminución la incidencia de citomegalovirus (CMV):

De los virus conocidos que se transmiten casi exclusivamente por los leucocitos (HTLV-I/II, EBV⁷⁰⁵, y CMV) solamente **CMV** tiene significación clínica importante en determinados grupos de pacientes que requieren transfusiones. Se incluyen en este grupo a pacientes oncológicos inmunocomprometidos, a individuos sometidos a trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, y a recién nacidos de bajos peso CMV-seronegativos al nacimiento.

Las **2 estrategias** principales para la **prevención de la transmisión de CMV por la transfusión** son:

- a. La selección de unidades provenientes de donantes seronegativos para CMV.
- b. La leucorreducción de los componentes celulares.

La **leucorreducción** realizada dentro de las 24 horas de extraída la unidad reduce el número de linfocitos transfundidos y disminuye la probabilidad de reactivar la infección por CMV. Hay evidencia de que la leucorreducción previa a la administración de la transfusión podría ser menos efectiva.⁷⁰⁶

- Una **revisión** de 9 estudios realizados en pacientes con enfermedades hematológicas concluye que ambas estrategias son igualmente efectivas para la prevención de la transmisión de CMV.⁷⁰⁷
- Hay solamente un **ensayo aleatorizado controlado** que comparó el uso de componentes cuya **leucorreducción** se efectuó en el momento de la administración de la transfusión (“**bed side leucoreduction**”) con el uso componentes que resultaron ser CMV- negativos mediante pruebas de laboratorio. Este se realizó en 502 pacientes previamente CMV negativos sometidos a TMO. Se demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infección por CMV entre los dos grupos. Es importante observar que la leucorreducción se realizó previa a la transfusión, no antes de su almacenamiento y, que el método usado para la detección de donantes seropositivos fue el análisis de la aglutinación del látex, que es menos sensible que ELISA.⁷⁰⁸
- De otro **estudio retrospectivo con controles históricos** se desprenden conclusiones similares (a favor de la leucorreducción como estrategia efectiva para la prevención de la transmisión del **CMV**).⁷⁰⁹
- Dos **estudios retrospectivos** recientes han arribado a conclusiones diferentes. Uno demuestra que no hay diferencia en la transmisión de **CMV** utilizando **componentes leucorreducidos** en 215 pacientes sometidos a TMO, en comparación con controles históricos a los que se les administraron componentes CMV negativos.⁷¹⁰ En contraste con estos resultados, el otro estudio con mayor número de pacientes concluye que sería prematuro abandonar la prueba serológica CMV inclusive contando con la leucorreducción universal, dado que el uso de unidades de CGR CMV positivas, aunque leucorreducidas, se asoció al desarrollo de la infección por CMV.⁷¹¹

Los resultados de los estudios mencionados deben tomarse con precaución debido a los **sesgos** provenientes de la naturaleza del diseño de los mismos (no tienen controles o los mismos son históricos). Otros **factores confundidores** que atentan contra la validez de los resultados son la eficacia variable del proceso de leucorreducción (según el momento en el que sea realizado), la sensibilidad de las pruebas serológicas para CMV y la epidemiología de la infección en una región determinada. Es por eso que hasta el momento no es posible definir si un método es superior a otro en relación a la prevención de la transmisión de CMV. Coincidimos con la opinión de quienes acreditan vasta experiencia en la administración de componentes leucorreducidos previo al almacenamiento como única medida para la prevención de la transmisión de CMV en pacientes inmunocomprometidos, con óptimos resultados. ⁷¹²

5.4 Reducción del rechazo de injerto en Trasplante de Médula Ósea (TMO) por Anemia Aplásica Severa y Hemoglobinopatías:

Se ha visto que las transfusiones previas producen un incremento en el **riesgo de rechazo del injerto** en pacientes con **anemia aplásica severa**. ⁷¹³ Esto había llevado a la práctica de evitar las transfusiones pre-TMO alogénico, particularmente del donante de médula ósea y cosanguíneos. Estudios en animales mostraron que la leucorreducción de transfusiones pre-TMO disminuía significativamente la incidencia de rechazo de injerto. ⁷¹⁴ Si bien estos estudios no han sido confirmados, los expertos recomiendan la administración de componentes leucorreducidos en esta población de pacientes. No ocurre lo mismo en pacientes con **neoplasias hematológicas** que van a recibir **TMO**. No existe evidencia de que la prevención de sensibilización para antígenos del trasplante sea importante en pacientes con leucemias agudas. ⁷¹⁵ Los pacientes con **beta-talasemia mayor y anemia drepanocítica** que requieren soporte transfusional a largo plazo deben recibir componentes leucorreducidos para prevenir la RFNH, como se mencionó anteriormente. Además ha sido documentado que se produjeron 4/22 rechazos de injerto en TMO en pacientes con drepanocitosis, que podría ser debido a aloinmunización HLA (potencialmente prevenido con la leucorreducción de hemocomponentes pre-trasplante). ⁷¹⁶

5.5 Trasplante de órganos sólidos:

El objetivo de leucorreducir hemocomponentes celulares en las transfusiones a potenciales **receptores de trasplante de órganos sólidos** es disminuir la incidencia de aloinmunización HLA.

Recomendaciones para la administración de componentes leucorreducidos:

1. Uso de leucorreducción selectiva (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

2. Uso de leucorreducción universal (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3. Prevención de la Reacción Febril no Hemolítica (RFNH):

Cuando el paciente ha presentado dos o más RFNH consecutivas

En aquellos pacientes que necesiten soporte transfusional a largo plazo, aunque no hayan experimentado RFNH (pacientes con beta-talasemia mayor, anemia aplásica crónica, mielodisplasia, drepanocitosis, anemia de la IRC y hemoglobinuria paroxística nocturna)

(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

4. Prevención de la Refractoriedad Plaquetaria:

Para prevenir la aloinmunización y refractoriedad plaquetaria en pacientes que debido a su enfermedad de base (por ejemplo enfermedades oncohematológicas) requerirán del soporte transfusional sostenido con CP. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

5. Disminución de la incidencia de infección por CMV:

Para prevenir la transmisión de CMV en pacientes trasplantados de médula ósea o inmunocomprometidos. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Para prevenir la transmisión de infección por CMV en pacientes embarazadas. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Para prevenir la transmisión de CMV en la transfusión intrauterina y en neonatos y niños hasta el año de vida (especialmente <3 meses). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

6. Reducción del rechazo de injerto en Trasplante de Médula Ósea (TMO) por Anemia Aplásica Severa y Hemoglobinopatías:

Para disminuir la probabilidad del rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa con probabilidad de recibir trasplante alogénico de médula ósea. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Para prevenir la alosensibilización HLA y las RFNHs en pacientes con anemia drepanocítica y beta-talasemia mayor candidatos a TMO. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

7. Prevención de aloinmunización HLA en trasplante de órganos sólidos:

Para prevenir aloinmunización HLA en pacientes candidatos a trasplantes de órganos sólidos. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. *JAMA*. 1994; 271: 389-391.
- 2 Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: V. How to use an article about a prognosis. *JAMA*. 1994; 272: 234-237.
- 3 Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: IV. How to use an article about harm. *JAMA*. 1994;271: 1615-1619.
- 4 Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. *JAMA*. 1993; 270: 2598-2601.
- 5 Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to medical literature: VI. How to use an article an overview. *JAMA*. 1994; 272: 1367-1371.
- 6 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines* Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- 7 Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving Evidence-based practice. *MJA* 2004; 180: S57-S60.
- 8 Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et. al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. Health Technology Assessment 2004; Vol. 8: No. 6.
- 9 Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *MJA* 2002; 177: 502-506.
- 10 Bravo Lindoro A, Indrikovs A, Kuperman S, Lopez Plaza I (Grupo Asesor), Cruz JR (Coordinación). Recomendaciones para el diseño de un programa de desarrollo de guías de práctica clínica: uso de la sangre y sus componentes. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC: OPS 2006.
- 11 Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-21.
- 12 Hebert PC, Qun Hu L, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can. Med. Assoc. J.* 1997; 156 (Suppl 11): S27- 40.
13. Lacroix J, Gauthier M, Beaufile F, editors. Urgences et soins intensifs pédiatriques. Montréal (Canada): Les Presses de l'Université de Montréal et Doin; 1994.
14. Bard H, Fouron JC, Chessex P, Wildness JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1998; 132: 630-634.
15. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Wildness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1994; 125: 278-282.
16. De Halleux V, Truttmann A, Gagnon C, Bard H. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Semin. Perinatol.* 2002; 26: 411-415.
17. Riopel L, Fouron JC, Bard H. Blood viscosity during the neonatal period: the role of plasma and red blood cell type. *J. Pediatr.* 1982; 100: 449-453.
18. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1914.
19. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, Metz RI, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 1316-1319.
20. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 1087-1091.
21. Seear M, Wensley D, MacNab A. Oxygen consumption - oxygen delivery relationship in children. *J. Pediatr.* 1993; 123: 208-214.
22. Beekman RH, Tuuri DT. Acute hemodynamic effects of increasing hemoglobin concentration in children with a right to left ventricular shunt and relative anemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 357-362.
23. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002; 359: 494-495.
24. Lackritz EM, Campbell CC, Reubush TK, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW, et al. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; 340: 524-528.
25. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NLC. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *J. Pediatr.* 2003; 142: 123-127.
26. Hentschel S, Steinbok P, Cochrane DD, et al. Reduction of transfusion rates in the surgical correction of sagittal synostosis. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 503-509.
27. Steinbok P, Heran N, Hicdonmez T, Cochrane DD, et al. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of coronal and metopic craniosynostosis. *Childs Nerv. Syst.* 2004; 20: 445-452.
28. Jawan B, De Villa V, Luk HN, et al. Perioperative normovolemic anemia is safe in pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (9): 1394-1398.
29. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, et al. Efficacy of a criterion-driven transfusion protocol in patients having pediatric cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (4): 953-958.
30. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N. Engl. J. Med.* 2007; 365: 1609-1619.
31. Weiskopf RB. Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? *Transfusion* 1998; 38: 517-521.
32. Ronco JJ, Montaner JS, Fenwick JC, et al: Pathologic dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in acute respiratory failure secondary to AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1463.

-
33. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, et al: Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1267-1273.
 34. Steffes CP, Bender JS, Levison MA: Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 512-517.
 35. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, et al: The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 873-878.
 36. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 940-944.
 37. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, et al: Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ. Shock* 1990; 31: 419-429.
 38. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024-3029.
 39. Lorente JA, Landin L, De-Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1312-1318.
 40. Mink RB, Pollack MM: Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 1087-1091.
 41. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, et al: Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 1316-1319.
 42. Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, et al: Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 22-25.
 43. Steffes CP, Bender JS, Levison MA: Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 512-517.
 44. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J. Trauma* 1982; 22: 741-746.
 45. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Dpahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit. Care Med.* 1999; 27(10): 2194- 2200.
 46. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102 (1): 208-215.
 47. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J. Trauma* 1995; 38 (5): 780-787.
 48. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann. Surg.* 2000; 232(3): 409-418.
 49. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (8): 1686-1692.
 50. Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; 115 (2): 453-461.
 51. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (16): 1025-1032.
 52. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (3): 517-524.
 53. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ* 1997; 156 (Suppl 11): S1- 21.
 54. Roseff SD, Luban NL, Manno CS, et al. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 1398-1413.
 55. Hume HA, Limoges P. Perioperative blood transfusion therapy in pediatric patients. *Am.J.Ther.* 2002; 9: 396-405.
 56. The British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 433-453.
 57. Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologist task force on blood component therapy. *Anesthesiol.* 1996; 84 (3): 732-747.
 58. Mc Farland JG. Perioperative Blood Transfusions Indications and Options. *Chest* 1999; 115: 113S-121S.
 59. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am. J. Surg.* 1990; 159: 320-324.
 60. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit.Care Med.*1993; 21 (6): 860-866.
 61. Simmons Jr CW, Messmer BJ, Hallman GL, Cooley DA. Vascular surgery in Jehovah's Witnesses. *JAMA* 1970; 213: 1032-1034.
 62. Henling CE, Carmichael MF, Keats AS, et al. Cardiac operation for congenital heart disease in children of Jehovah's Witnesses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 89 (6): 914-920.
 63. Rosengart TK, Helm RE, DeBois WJ, et al. Open heart operations without transfusion using a multimodality blood conservation strategy in 50 Jehovah's Witness patients: implications for a "bloodless" surgical technique. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 184 (6): 618-629.
 64. Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, et al. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br. J. Surg.* 1986; 73: 783-785.
 65. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39: 1070-1077.
-

66. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A Prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am. J. Surg.* 1997; 174: 143–148.
67. Carlson JL, Terrin ML, Barton FB, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic kurian & carson 324 vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; 38: 522–529.
68. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, et al. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J. Trauma* 1987; 27: 243–249.
69. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al, for the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 409–417.
70. Hebert PC, Wells G, Marshall J, et al, for the Canadian Critical Care Trials Group. Transfusion requirements in critical care: a pilot study [erratum appears in *JAMA* 1995; 274(12): 944]. *JAMA* 1995; 273: 1439–1444.
71. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 307–314.
72. Lotke PA, Barth P, Garino JP, et al. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. *J. Arthroplasty* 1999; 14: 647–650.
73. Topley E, Fischer MR. The illness of trauma. *Br. J. Clin. Pract.* 1956; 1: 770–776.
74. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The preoperative transfusion in sickle cell disease study group. *New Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 206–213.
75. Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus. Med. Rev.* 2002; 16: 187–199.
76. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, Mc Clelland D et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004.
77. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PR. Transfusion in the cardiac patient. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 269–279.
78. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; 38 (6): 522–529.
79. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279 (3): 199–205.
80. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81 (Suppl 1): 38–45.
81. Hill SE, van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Phillips-Bute B, Smith PK, Reves JG, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1070–1076.
82. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42 (7): 812–818.
83. Hebert PC, Yetisir E, Martín C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit. Care Med.* 2001; 29: 227–234.
84. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.
85. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055–1060.
86. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1618–1623.
87. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 860–866.
88. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillingner MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71:769–776.
89. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 1230–1236.
90. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1999; 81: 2–10.
91. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004; 116: 50S–507.
92. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, et al. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sang.* 1992; 63: 90–95.
93. Gruson KL, Aharonoff GB, Egol KA, et al. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J. Orthop. Trauma* 2002; 16: 39–44.
94. Edna TH, Bjerkeset T. Association between blood transfusion and infection in injured patients. *J. Trauma* 1992; 33: 659–661.
95. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 159–178.
96. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, Blumberg N. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32: 517–524.
97. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 1180–1186.

98. Bayer WL, Coenen WM, Jenkins DC, Zucker ML. The use of blood and blood components in 1769 patients undergoing open-heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 29: 117–122.
99. Gollub S, Bailey CP. Management of major surgical blood loss without transfusion. *JAMA* 1966; 198: 149–152.
100. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am. J. Surg.* 1990; 159: 320–324.
101. Carson JL, Spence RK, Poses RM, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988; 1: 727–729.
102. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (6): 860–866.
103. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am. J. Surg.* 1990; 159: 320–324.
104. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994; 34:396–401.
105. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin H. Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (12): 672–677.
106. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂/kg(-1)/min(-1). *Anesthesiology* 2000; 92: 407–413.
107. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217–221.
108. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al: Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; 43: 235–240.
109. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ: Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1011–1016.
110. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, et al: Acute normovolemic hemodilution: Physiology, limitations, and clinical use. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17: 747–754.
111. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 393–402.
112. Smetannikov Y, Hopkins D. Intraoperative bleeding: a mathematical model for minimising haemoglobin loss. *Transfusion* 1996; 36: 832–835.
113. Committee on Trauma, American College of Surgeons. The Advanced Trauma Life Support Program, Instructors Manual. Chicago, American College of Surgeons, 1988, p. 59–62.
114. Wienczek RG, Wilson RF, Demaeo P. Outcome of trauma patients who present to the operating room with hypotension. *Ann. Surg.* 1989; 55: 338–342.
115. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235–240.
116. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 200–210.
117. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 149–164.
118. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 205–208.
119. Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1595–1604.
120. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD001319.
121. The SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2247–2256.
122. Snyder HS: Significance of the initial spun hematocrit in trauma patients. *Am. J. Emerg. Med.* 1998, 16: 150–153.
123. Greenfield RH, Bessen HA, Henneman PL: Effect of crystalloid infusion on hematocrit and intravascular volume in healthy, nonbleeding subjects. *Ann. Emerg. Med.* 1989, 18: 51–55.
124. Kass LE, Tien IY, Ushkow BS, Snyder HS: Prospective crossover study of the effect of phlebotomy and intravenous crystalloid on hematocrit. *Acad. Emerg. Med.* 1997; 4: 198–201.
125. Stamler KD: Effect of crystalloid infusion on hematocrit in nonbleeding patients, with applications to clinical traumatology. *Ann. Emerg. Med.* 1989; 18: 747–749.
126. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC, Gould SA, Harrison CR, Milam JD, Moise KJ Jr, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 122: 130–138.
127. Spahn DR, Schanz U, Pasch T: Perioperative transfusion criteria. *Anaesthesist* 1998; 47: 1011–1020.
128. Trouwborst A, Tenbrinck R, van Woerkens EC: Blood gas analysis of mixed venous blood during normoxic acute isovolemic hemodilution in pigs. *Anesth. Analg.* 1990; 70: 523–529.
129. McIntyre L, Hébert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E, Blajchman MJ: Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J. Trauma* 2004; 57:563–568.
130. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA II, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824–834.
131. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 541–546.

132. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, et al. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 1196-1202.
133. Ichinose F, Uezono S, Muto R, et al. Platelet hyporeactivity in young infants during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 258-262.
134. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 89: 57-64.
135. Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 870-876.
136. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
137. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993; 106: 978-987.
138. Holmes JH IV, Connolly NC, Paull DL, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm. Res.* 2002; 51: 579-586.
139. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991; 77: 930-936.
140. Laine E, Steadman R, Calhoun L, et al. Comparison of RBCs and FFP with whole blood during liver transplant surgery. *Transfusion* 2003; 43: 322-327.
141. Keidan I, Amir G, Mandel M, Mishali D. The metabolic effects of fresh versus old stored blood in the priming of cardiopulmonary bypass solution for pediatric patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127(4): 949-952.
142. Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, et al. Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1635-1644.
143. Hamilton MS, Menitove JE, Buckley S, Peck K, Parton P. Limitation of donor exposures by transfusing PRBC and FFP from the same donor: a feasibility study at a children's hospital. *Transfusion* 2002; 42 (Suppl): 135s. Abstract.
144. Hamilton MS, Menitove JE. Pump priming in heart surgery in infants (Letter). *NEJM* 2005; 352: 731.
145. Trimble AS, Osborn JJ, Kerth WH et al. The prophylactic of fresh frozen plasma after extra corporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1964; 48: 314-316.
146. Boldt J, von Vorman G, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology* 1990; 72: 282-288.
147. Kasper SM, Giesacke T, Limpfers P et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiol.* 2001; 95: 81-86.
148. Von Sommoggy S, Fraunhofer, Jelen- Hesselborg S et al. Aorto-bifemoral bypass. Volume substitution with plasma or hydroxyethylstarch. *Anesthesist* 1990; 39: 353-360.
149. Wilhelmi M, Franke U, Conhert T et al. Coronary artery bypass grafting surgery without the routine application of blood products. Is it feasible? *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2001; 19: 657-661.
150. Oliver WC, Beyner FM, Nutall GA et al. Blood loss in infants for open heart operations: albumin 5% vs. fresh frozen plasma in the prime. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 1506-1512.
151. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sanguinis* 2002; 82: 9-14.
152. Noddeland H, Tolofsrud S, Svenneving JL et al. Universal solvent/detergent treated fresh frozen plasma - rational and clinical properties. *Thromb. Research* 2002; 107 (1): S33-S37.
153. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88: 327-333.
154. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. *Transfus. Med.* 1994; 4: 251- 68.
155. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39: 1070-1077.
156. Vamvakas EC, Craven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of compounding factors. *Transfusion* 2000; 40: 832-839.
157. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1984; 37 (5): 359-364.
158. Crosson JT. Massive transfusion. *Clin. Lab. Med.* 1996; 16: 873-882.
159. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD. Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J. Trauma* 1993; 34: 481-485; discussion: 485-487.
160. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 336-342.
161. Ng KF, Lam CC, Chan LC. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 475-480.
162. Ruttman TG, James MF, Finlayson J. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 226-230.
163. Ruttman TG. Haemodilution enhances coagulation. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 470-472.
164. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, et al. Effects of 6% hydroxyethylstarch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 1235-1242.
165. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1261-1267.

-
166. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27–36.
 167. Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1996; 10: 348–351.
 168. Hardy JF, de Moerloose, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can. J. Anesth.* 2004; 51 (4): 293–310.
 169. DeLoughery TG: Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 13-24.
 170. Eddy VA, Morris JA Jr, Cullinane DC: Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg. Clin. North Am.* 2000; 80: 845-854.
 171. Watts DD, Roche M, Tricarico R, Poole F, Brown JJ Jr, Colson GB, Trask AL, Fakhry SM: The utility of traditional prehospital interventions in maintaining thermostasis. *Prehosp. Emerg. Care* 1999; 3:115-122.
 172. Bernabei AF, Levison MA, Bender JS: The effects of hypothermia and injury severity on blood loss during trauma laparotomy. *J. Trauma* 1992; 33: 835-839.
 173. Hoey BA, Schwab CW: Damage control surgery. *Scand. J. Surg.* 2002; 91: 92-103.
 174. Krishna G, Sleigh JW, Rahman H: Physiological predictors of death in exsanguinating trauma patients undergoing conventional trauma surgery. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1998; 68: 826-829.
 175. Valles J, Santos MT, Aznar J, Martinez M, Moscardo A, Pinon M, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha (IIb) beta (3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002; 99(11): 3978.
 176. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Beaumont JL, et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 1999;90(5):1454–1461.
 177. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pfliegger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb. Haemost.* 1999; 81(3): 400–406.
 178. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am. J. Med.* 1994; 96: 168–179.
 179. Teirlinck HC, Tangelder GJ, Slaaf DW, Muijtjens AM, Arts T, Reneman RS. Orientation and diameter distribution of rabbit blood platelets flowing in small arterioles. *Biorheology* 1984; 21: 317–331.
 180. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM. Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am. J. Physiol.* 1993; 264(4 Pt 2):1239–1244
 181. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br. J. Haematol.* 1994; 86(2): 347–350.
 182. Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, Tornabene MA. Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64(6): 1787–1789.
 183. Hardy JF: Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfusion and Apheresis Science* 2004; 31: 55–66.
 184. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann. Surg.* 1971; 174: 794–801.
 185. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, et al: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28: S241.
 186. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi S. Pathophysiology of Bleeding in Surgery. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 812–814.
 187. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang.* 1998; 74 (Suppl 2): 399–407.
 188. Murray DJ, Olson J, Strauss R & Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 839–845.
 189. Rohrer MJ & Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit. Care Med.* 1992; 20(10):1402–1405
 190. Lawson JH & Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin. Hematol.* 2004; 41 (1 Suppl 1): 55–64.
 191. Groopman JE & Itri LM. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of National Cancer Institute* 1999; 91: 1616–1634.
 192. Clarke H, Pallister CJ. Impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin. Lab. Haem.* 2005; 27: 1–13.
 193. Horsman MR & Overgaard J. Overcoming tumour radiation resistance resulting from acute hypoxia. *European Journal of Cancer* 1992; 28A: 717–718.
 194. Vaupel P, Kelleher DK & Thews O. Modulation of tumor oxygenation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 1998; 42: 843–848.
 195. Grau C & Overgaard J. Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumours. Implications for Clinical Radiooncology* 2000 (eds. M. Molls & P. Vaupel), p. 101–112.
 196. Vaupel P, Thews O, Hoeckel M. & Höckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Medical Oncology* 2001; 18: 243–259.
 197. Dunst J. Hemoglobin level and anemia in radiation oncology: prognostic impact and therapeutic implications. *Seminars in Oncology* 2000; 27: 4–8.
 198. Teicher BA. Hypoxia and drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews* 1994; 13: 139–168.
 199. Teicher BA. Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. Blood flow and hypoxia. *Hematology and Oncology Clinics North America* 1995; 9: 475–506.

200. Teicher BA., Holden SA, al Achi A. & Herman TS. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSAIIC murine fibrosarcoma. *Cancer Research* 1990; 50: 3339–3344.
201. Wouters BG, Weppeler SA, Koritzinsky M, Landuyt W, Nuyts S, Theys J, Chiu RK & Lambin P. Hypoxia as a target for combined modality treatments. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 240–257.
202. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U & Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Research* 1996; 56: 4509–4515.
203. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schaffer U & Vaupel P. Hypoxia and radiation response in human tumors. *Seminars in Radiation Oncology* 1996; 6: 3–9.
204. Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Hansgen G, Dunst J, Wurschmidt F & Molls M. Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* 1999; 44: 749–754.
205. Besarab A, Bolton WK, Nissenson AR, Schwab SJ & Goodkin DA. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 1999; 14: 2043–2044.
206. Daneryd P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Seminars in Oncology* 2002; 29: 69–74.
207. Cella D, Kallich J, McDermott A & Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2004; 15: 979–986.
208. Scagliotti G.V. & Novello S. Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001; 34 (Suppl. 4): S91–S94.
209. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, Jenkinson C, Grey-Amante P, Doll H & Wild D. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *British Journal of Cancer* 2002; 86: 1243–1249.
210. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, Slavin MB & Glaspy JA. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888–895.
211. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S & Vadhan-Raj S. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem. *Seminars in Hematology* 1997; 34: 20–26.
212. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S & Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J. Clinical Oncology* 1997; 15: 1218–1234.
213. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L & Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J. Clinical Oncology* 1998; 16, 3412–3425.
214. Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Pawlicki M, de Wasch G, et al. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematology and Oncology* 2003; 21: 169–180.
215. Bohlius J, Langensiepen S, Schwitzer G, et al. Erythropoietin for patients with malignant disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
216. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, et al. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetin Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. *J. Clinical Oncology* 2005; 23 (25): 5960–5972.
217. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
218. FDA Public Health Advisory: Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). March 13, 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>.
219. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990; 76: 1431–1437.
220. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1617–1622.
221. Norol F, Nadjahi J, Bachir D, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell patients. *Transfus. Clin. Biol.* 1994; 1: 27–34.
222. Moreira G, Bordin JO, Kuroda A, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donor and recipients in Brazil. *Am. J. Hematol.* 1996; 52: 197–200.
223. Singer ST, Wu V, Mignacca R et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000; 96: 3369–3373.
224. Olujuhunge A, Hambleton I, Stephens L, et al. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 661–665.
225. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002; 42: 37–43.
226. Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, et al. Red cell immunization in beta thalassemia major. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2004; 14: 657–660.
227. Feliú Torres A, Bonduel M, Sciucatti G, del Pozo A, Roldán G, Ciaccio M, Orazi V, Fano V, Ozuna B, Lejarraga H, Sackmann Muriel F. B Talasemia Mayor en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 124–134.
228. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in b-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37: 135–140.

229. Prati, D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta thalassaemia major. *Vox Sanguinis* 2000; 79: 129–137.
230. Olivieri, N.F. The b-thalasseмии. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 99–109.
231. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Disponible en: <http://www.thalassaemia.org.cy/Publications.htm>
232. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K: AS-1 red blood cells for neonatal transfusions: A randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996; :873–878
233. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K: Feasibility and safety of AS-3 red blood cells for neonatal transfusions. *J. Pediatr.* 2000; 136: 215–219.
234. Liu EA, Mannino FL, Lane TA: Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J. Pediatr.* 1994; 125: 92–96.
235. Lee DA, Slagel TA, Jackson TM, Evans CS: Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older, unwashed packed red blood cells. *J. Pediatr.* 1995; 126: 280–286.
236. Wood A, Wilson N, Skacel P: Reducing donor exposure in preterm infants requiring multiple blood transfusions. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72: F29–F33.
237. Goodstein MH, Locke RG, Wlodarczyk D: Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. *J. Pediatr.* 1993; 123: 783–738.
238. Cook S, Gunter J, Wissel M. Effective use of strategy using assigned red cell units to limit donor exposure for neonatal patients. *Transfusion* 1993; 33: 379–383.
239. Strauss RG: Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000; 40: 1528–1540.
240. Stockman JA III, Clark DA. Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. *Am. J. Dis. Child.* 1984; 138: 828–830.
241. Alverson DA, Isken VH, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1988; 113: 722–726.
242. Hudson I, Cooke A, Holland B, et al. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 672–675.
243. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1994; 125: 278–282.
244. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics* 1987; 80: 79–84.
245. Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72: F194–F196.
246. DeMaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR. Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. *J. Pediatr.* 1989; 114: 1039–1041.
247. Sasidharan P, Heimler R. Transfusion-induced changes in the breathing pattern of healthy preterm anemic infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 12: 170–173.
248. James L, Greenough A, Naik S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 139–141.
249. Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant. *Am. J. Dis. Child.* 1984; 138: 831–833.
250. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J. Perinatol.* 1989; 9: 246–253.
251. Meyer J, Sive A, Jacobs P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 30–34.
252. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: 514–518.
253. Bell EF, Ronald G, Strauss RG, John A, Widness JA, Larry T, Mahoney LT, et al. Randomized Trial of Liberal versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1685–1691.
254. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birthweight infants. *J. Pediatr.* 1996; 129: 680–687.
255. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke BC, Obladen M: Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birthweights less than 1000g. *J. Pediatr.* 2000; 136: 220–224.
256. Strauss RG: Red blood cell transfusion practices in the neonates. *Clin. Perinatol.* 1995; 22: 641–655.
257. Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH: Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions. *J. Perinatol.* 1998; 18: 92–97.
258. Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sanguinis* 2005; 88: 107–113.
259. Maier RF, et al The effect of epoetin beta on need for transfusión in very low birth weight infants. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 918–923.
260. Meyer MP, et al, Recombinant human erythropoyetin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of a double- blinded, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918–923.
261. Shannon KM, et al. Recombinant erithropoyetin stimulates erythropoiesis and reduces eritrocite transfusion in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1–8.
262. Ohls RK, ET AL. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2001; 108: 934–942.

-
263. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000; 105: 1066-1072.
 264. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusion in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406-415.
 265. Ohlsson A, Aher SM Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review). *The Cochrane Library* 2006, Issue 3.
 266. Widness JA, Strauss RG. Recombinant erythropoietin in treatment of the premature newborn. *Semin. Neonatol.* 1998; 3: 163-167.
 267. Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. En: Christensen RD. Hematologic problems of the neonate. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 185-207.
 268. Petrec SM Perinatal hematology: Management of neonatal Rh disease. *Clin.Perinatol.* 1995; 22:561-592.
 269. Warkentin PI. The blood and hematopoietic system: Blood component therapy for neonate. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal -perinatal medicine: Diseases of the newborn and the fetus, 6th. Ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1997: 1252-1287.
 270. Gurevitch J, Nelken D. ABO groups in blood platelets. *Nature* 1954; 173: 356.
 271. Aster RH. Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 1965; 26; 732-743.
 272. Pfisterer H, Thierfelder S, Stich W. ABO Rh blood groups and platelet transfusion. *Blut* 1968; 17: 1-5.
 273. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. *Transfusion* 2000; 40: 902-906.
 274. Heal JM, Blumberg N. The second century of ABO: and now for something completely different. *Transfusion* 1999; 39: 1155-1159.
 275. Heal JM, Kenmotsu N, Rowe JM, Blumberg N. A possible survival advantage in adults with acute leukemia receiving ABO-identical platelet transfusions. *Am. J. Hematol.* 1994; 45: 189-190.
 276. Heal JM, Rowe JM, Blumberg N. ABO and platelet transfusion revisited. *Ann. Hematol.* 1993; 66: 309-314.
 277. Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM. Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002; 42: 166-172.
 278. Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, Risher WH. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2001; 41: 790-793.
 279. Slichter SJ. Optimizing platelet transfusions in chronically thrombocytopenic patients. *Semin. Hematol.* 1998; 35: 269-278.
 280. Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *New Engl. J. Med.* 1972; 287 (4): 155-159.
 281. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* 1985; 66 (5): 1105-1109.
 282. Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin. Haematol.* 1978; 7 (3): 523-539.
 283. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *New Engl. J. Med.* 1962; 266: 905-909.
 284. Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukaemia. *New Engl. J. Med.* 1997; 337 (26): 1870-1875.
 285. Heckman KD, WeinerGJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP, et al. Randomized study for prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10000/ μ l versus 20000/ μ l. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (3): 1143-1149.
 286. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338 (8777): 1223-1226.
 287. Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18 (5): 931-935.
 288. Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10000/microl versus 20000/microl. *Haematologica* 1998; 83: 998-1000.
 289. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10x10⁹/l trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20x10⁹/l trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91 (10): 3601-3606.
 290. Lawrence JB, Ymotovian RA, Hammons T, et al: Lowering the profilactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk. Lymphoma* 2001; 41: 67-76.
 291. Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am. J. Med. Sci.* 1986; 291: 147-151.
 292. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 677-678.
 293. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10.000/l versus 20.000/l trigger. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 569-576.
 294. Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M, Fuller AK, Jones RJ, Braine HG & Vogelsang GB. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT): incidence and effect on survival: a quantitative analysis in 1402 patients. *Blood* 1998; 91: 1469-1477.

295. Bernstein SH, Nademane AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, et al: A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 91: 3509–3517.
296. Schaefer-Eckart K, Reinel H, Fuerst S, et al: Prophylactic platelet transfusions are not necessary for clinically stable patients after autologous peripheral stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100: 57a (abstract).
297. Gmür J, Burger J, Schanz U, et al: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 1991; 338: 1223-1226.
298. Fanning J, Hilgers RD, Murray KP, et al: Conservative management of chemotherapeutic-induced thrombocytopenia in women with gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 191-193.
299. Sagmeister M, Oec L, Gmu"r J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93: 3124-3126.
300. Slichter SJ, LeBlanc R, Jones MK, et al: Quantitative analysis of bleeding risk in cancer patients prophylactically transfused at platelet counts of 5000, 10000 or 20000 platelets/l. *Blood* 1999; 94: 376a (suppl., abstract).
301. Belt RJ, Leite C, Haas CD, et al: Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer. *JAMA* 1978; 239: 2571-2574.
302. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al: Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer* 1984; 53: 557-562.
303. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al: Risk and outcomes of chemotherapy (chemo)-induced thrombocytopenia (TCP) in solid tumor patients. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1997; 16:412a (abstract 1473).
304. Goldberg GL, Gibbon DG, Smith HO, et al: Clinical impact of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with gynecologic cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2317-2320.
305. Fanning J, Hilgers RD, Murray KP, et al: Conservative management of chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 191-193.
306. Conference NC. Platelet transfusion therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1987; 257: 1777–1780.
307. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? *Transfus.Med.Rev.* 2002; 16: 34.
308. Heal JM, Blumberg N Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews* 2004; 18, 149–165.
309. McVay P, Toy P. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94: 747–753.
310. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, Matthews JP, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am. J. Hematol.* 1987; 26: 147–155.
311. Wallace MJ, Narvios A, Lichtiger B, et al. Transjugular liver biopsy in patients with hematologic malignancy and severe thrombocytopenia. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003; 14: 323–327.
312. Hoffer FA. Liver biopsy methods fo pediatric oncology patients. *Pediatr. Radiol.* 2000; 30: 481–488.
313. Psooy BJ, Clark TW, Beecroft JR, Malatjalian D. Transjugular liver biopsy with use of the shark jaw needle: diagnostic yield, complications, and costeffectiveness. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 61–65.
314. Choh J, Dolmatch B, Safadi R, et al. Transjugular core liver biopsy with a 19 gauge spring-loaded cutting needle. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 88–90.
315. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al: Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104: 1025-1028.
316. Gregory B, Diette G, Wiener C, White P. The Higher Risk of Bleeding in Lung Transplant Recipients From Bronchoscopy Is Independent of Traditional Bleeding Risks. Results of a Prospective Cohort Study. *Chest* 1999; 115: 397–402.
317. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110: 185–188.
318. Ray Jr CE, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997; 204: 97–99.
319. DeLoughery TG, Liebler JM, Simonds V, Goodnight SH. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion* 1996; 36: 827–831.
320. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am. J. Surg.* 2000; 180: 503–505, discussion: 506.
321. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 2000; 284: 2222–2224.
322. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88: 327-333.
323. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 307-314.
324. Ovrum E, Am Holen E, Tangen G. Consistent non-pharmacologic blood conservation in primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1995; 9: 30-35.
325. Kytola L, Nuutinen L, Myyllyla G. Transfusion policies in coronary artery bypass: a nationwide survey in Finland. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 178-183.
326. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. *Transfus. Med.* 1994; 4: 251-268.
327. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39: 1070-1077.

328. Vamvakas EC, Craven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of compounding factors. *Transfusion* 2000; 40: 832-839.
329. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1984; 37 (5): 359-364.
330. Papin TA, Lynch JP III, Weg JG: Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985; 88: 549-552.
331. Chu DZJ, Shivshanker K, Stroehlein JR, et al: Thrombocytopenia and gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient: Prevalence of unmasked lesions. *Gastrointest. Endosc.* 1983; 29: 269-272.
332. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell B, Rainey JM, Rowley SD, Rebutta P, Troner MB & Wagnon AH for the American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clinical Oncology* 2001; 19: 1519-1538.
333. Remuzzi G: Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988; 1: 1205-1208.
334. Hong SY, Yang DH: Fibrinolytic activity in end-stage renal disease. *Nephron* 1993; 63: 188-192.
335. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, De Groot PG, Vos J, De Bos Kuil RL, Sixma JJ: Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding can be attributed to factors in plasma. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11: 733-744.
336. Livio M, Gotti E, Marchessi D, Mecca G, Remuzzi G, De Gaetano G: Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; II: 1013-1015.
337. Fernández F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, Boneu M: Low hematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br. J. Haematol.* 1985; 59: 139-145.
338. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C: Improvement in the hemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1987; II: 1227-1229.
339. Mannucci P, Remuzzi G, Puserini F et al.: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 8-12.
340. Mannucci PM: Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72: 1449-1455.
341. Barradas MA, Fonseca VA, Gill DS, Jeremy JY, Varghese Z, Balliod R, Moorhead J, Dandona P: Intraplatelet serotonin, β -thromboglobulin and histamine concentrations and thromboxane A₂ synthesis in renal disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991; 96: 504-511.
342. Escolar G, Cases A, Monteagudo J y cols.: Uremic plasma after infusion of desmopressin (DDAVP) improves the interaction of normal platelets with vessel subendothelium. *J. Lab. Clin. Med.* 1989; 114: 36-42.
343. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D: Treatment of bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1318-1322.
344. Zoja C, Viganò G, Corna D, Salmons M, Remuzzi G, Garratini S: Oral zeronal shortens the prolonged bleeding time of uremic rats. *Kidney Int.* 1990; 38: 96-100.
345. Livio M, Mannucci PM, Viganò G y cols.: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 731-735.
346. Liu YK, Kosfield RE, Marcum SG: Treatment of uremic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 1984; 2: 887-890.
347. Novotny V. Prevention and Management of Platelet Transfusion Refractoriness. *Vox Sang.* 1999; 76: 1-13.
348. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770.
349. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *NEJM* 1997, 337: 1861-1869.
350. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P. Relative importance of immune and non immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang.* 1994; 66: 200-205.
351. Aster RH. Effect of Anticoagulant and ABO Incompatibility on Recovery of Transfused Human Platelets. *Blood* 1965; 26: 732-743.
352. Dzik WH. First things first. In: Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG, editors. Rossi's principles of transfusion medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.511-513.
353. Slichter S, Davis K, Enright H, Braine H. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105: 4106.
354. Kurtz M, Knöbl, P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41:771-774.
355. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770.
356. Schiffer CA, Anderson C, Bennett CL y col. Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1519.
357. Holmberg L, Gustavii B, Jonsson A: A prenatal study of fetal platelet count and size with application to the fetus at risk of Wiskott Aldrich syndrome. *J. Pediatr.* 1983; 102: 773-781.
358. Forestier F, Daffos F, Galacteros F: Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr. Res.* 1986; 20: 342-346.
359. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, et al: Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994; 84: 1851-1856.
360. Sainio S, Jarvenpää A-S, Renlund M, et al: Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 441-446.
361. Castle V, Andrew M, Kelton J, et al: Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J. Pediatr.* 1986; 108: 749-755.
362. Metha P, Rohitkumar V, Neumann L, et al: Thrombocytopenia in the high risk infant. *J. Pediatr.* 1980; 97: 791-794.

363. Murray NA, Roberts IAG: Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr. Res.* 1996; 40: 112–119.
364. Amato M, Fauchere JC, Herman U Jr: Coagulation abnormalities in low birth weight infants with periventricular hemorrhage. *Neuropediatrics* 1988; 19: 154–157.
365. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al: Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J. Pediatr.* 1987; 110: 457–464.
366. Van De Bor M, Briet E, Van Bel F, et al: Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1986; 140: 1131–1134.
367. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, et al: Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J. Pediatr.* 1982; 100: 599–605.
368. Andrew M, Vegh P, Caco VC, et al: A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J. Pediatr.* 1993; 123: 285–291.
369. Murray NA, Howarth JL, McLoy MP, Letsky EA, Roberts IAG: Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfusion Med.* 2002; 12: 35–41.
370. Voak D, Cann R, Finney RD, et al: Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates. *Transfus. Med.* 1994; 4: 63–69.
371. Blanchette VS, Rand ML: Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management. *Semin. Perinatol.* 1997; 21: 53–62.
372. Roberts IAG, Murray NA: Management of thrombocytopenia in neonates. *Br. J. Haematol.* 1999; 105: 864–870.
373. Roberts I, Murray NA: Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2001; 13: 16–21.
374. Blanchette VS: Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a clinical perspective. *Curr. Stud. Hematol. Blood Transfus.* 1988; 54: 112–126.
375. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2000; 13: 365–390.
376. Murphy, M.F. & Allen, D.L. Provision of platelets for severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 1997; 97: 931–932.
377. Massey GV, McWilliams NB, Mueller DG, Napolitano A, Maurer HM. Intravenous immunoglobulin in treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia. *J. Pediatr.* 1987; 111: 133–135.
378. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, Ohls RK, Schibler KR, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin. Perinatol.* 2000; 27: 733–753.
379. Kakkar N, Kaur R, Dhanoa J. Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit. *Transfusion Medicine* 2004; 14: 231–235.
380. Lapiere V, Herve P. Indications and utilization of labile blood products. *Presse Medicale* 1999; 28: 1321–1326.
381. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland BL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A Systematic Review of Controlled Trials. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 139–152.
382. Bjerrum O S, Jersil C. Class specific antiIgA associated with severe anaphylactic transfusion reaction en patient with pernicious anemia. *Vox Sanguinis* 1971; 21: 411–414.
383. AABB 1997 Blood transfusion Therapy: a Physicians' Handbook (11th Ed). American Association of Blood Bank. Arlington, VA.
384. Webert K E, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfusion Medicine Reviews* 2003; 17 (4): 252–262.
385. Blumberg N, Heal J M. Evidence for plasma-mediated immunomodulation transfusions of plasma – rich blood components are associated with a greater risk of acquired immunodeficiency. *Transp. Proc.* 1998; 206: 1138–1142.
386. Mc Clellan D B L. Fresh frozen plasma - opinion and evidence. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 97–98.
387. Dzik S. The use of blood components prior to invasive bedside procedures. Critical appraisal. In: *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, 1999, 151–169. American Association of Blood Banks, Bethesda.
388. Kleiman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of blood components in Canada. *Transfusion Medicine Reviews* 2003; 17: 120–162.
389. Serious hazards of transfusion. Annual Report 2001–2002. SHOT steering committee. 2003.
390. Wallace E L. Monitoring the Nations' Blood Supply. *Transfusion* 2003; 43: 299–301.
391. Eagleton H, Bejamin S, Murphy M F. Audits of appropriate use of FFP. *Bloods Matters* 2000; 4: 5–8.
392. O'Shaughnessy F. Communication Theory in the setting of blood transfusion in a DGH, MBA thesis. Oxford Brookes University 2000.
393. United Kingdom Blood Transfusion Services/National Institute for Biological Standards and Control. Guidelines for the Blood Transfusion Service in the United Kingdom, 6th Ed. 2002.
394. Shehata N, Blachjman M, Heddle N. Coagulation factors in FFP and criosupernatan. *Transfusion Medicine* 2001; 11: 391–401.
395. Filston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J. Pediatr.* 1982; B100: 445–448.
396. Beck KH, Mortelmans Y, Kretschmer et al. Comparison of solvent/detergent inactivated plasma and fresh frozen plasma under routine clinical conditions. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine* 2000; 27: 144–148.
397. Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann. Surg.* 1986; 203: 40–48.
398. Levy M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 586–592.
399. Levy M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 567–576.
400. Alvin B M, Spivak J L, De Lowghery TG. Consultative Hematology. Hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. In: *Hematology. The American Society of Hematology Education Program Book*, Washington DC. 1998, p. 320–341

401. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br. J. Haematol.* 2004; 125: 69-73.
402. Bolton –Maggs P, Brook L. The use of vitamin K for reversal of over warfarinization in children. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 924.
403. Baglin T. Management of warfarin overdose. *Blood Reviews* 1998; 12: 91-98.
404. Boulis NM, Miroslav P, Bobek P et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial haemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113-1119.
405. Lerner RG, Nelson J, Sorcia E et al. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in patients with a prolonged protrombin time. *Vox Sanguinis* 2000; 79: 161-167.
406. Hambleton J, Wabes D, Radu-Radulescu et al. Pharmacokinetic study of FFC photochemically treated with with amostalen (S-59) and UV lighth compared with to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002; 42: 1302-1307.
407. Makris M, Greaves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of coagulopathy. *Thromb.Haemost.* 1997; 77: 477-480.
408. Makris M, Watson H G. The management of coumadin induced over anticoagulation. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 271-280.
409. BCSH Guidelines on oral anticoagulation third edition. *Br. J. Haematol.* 1998; 101: 374-375.
410. Williamson LM, Cardigan R, Fisher NF et al. A randomised trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 1227-1234.
411. Manucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate. *Lancet* 1976; 2: 542-545.
412. Sampliner RE, Mobarhan S, King DM et al. Use of blood component therapy for gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1975; 136: 163-167.
413. Boldt J, von Vormann G, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology* 1990; 72: 282-288.
414. Boldt J, Zickman B, Ballesteros M, et al. Influence of acute plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J. Cardiothor. Vasc. Anest.* 1993; 7: 4-9.
415. Menges T, Wagner R, Welters N et al. Effects on coagulation parameters of different methods of autologous blood transfusions. *J. Cardiothor. Vasc. Anest.* 1996; 10: 482-489.
416. Trimble AS, Osborn JJ, Kerth WH et al. The prophylactic of fresh frozen plasma after extra corporeal circulation. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1964; 48: 314-316.
417. Boldt J, von Bormann B, Kling D et al. Homologous fresh plasma in cardiac surgery. *Anesthesist* 1989; 38: 353-359.
418. Consten ECG, Henny CP, Eijnsman L, et al. The routine use of fresh frozen plasma in operation with cardiopulmonary by-pass is not justified. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1964; 48: 314-316.
419. Kasper SM, Giesacke T, Limpieri P et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss transfusion requirements in coronary artery by pass surgery. *Anesthesiol.* 2001; 95: 81-86.
420. Von Sommoggy S, Fraunhofer, Jelen-Hesselborg S et al. Aorto-bifemoral bypass. Volumen sustitution with plasma or hydroxyethylstarch. *Anesthesist* 1990; 39: 353-360.
421. Wilhelmi M, Franke U, Conhert T et el. Coronary artery bypass grafting surgery without the routine application of bloods products. Is it feasible? *Eur. J. Cardiothor. Surgery* 2001; 19: 657-661.
422. Oliver WC, Beyner FM, Nutall GA et al. Blood loss in infants for open heart operations: albumin 5% vs. fresh frozen plasma in the prime. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 1506-1512.
423. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sanguinis* 2002; 82: 9-14.
424. Noddeland H, Tolofsrud S, Svenneving JL et al. Universal solvent/detergent treated fresh frozen plasma - rational and clinical properties. *Thromb. Research* 2002; 107 (1): S33-S37.
425. Martiniwitz U, Goor DA, Philips WS et al. Is transfusion of fresh frozen plasma after cardiac operations indicated? *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1990; 100: 92-98.
426. Perkins HA. Correction of the hemostatic defects in von Willebrand disease. *Blood* 1967; 30: 375-380.
427. Rodeghiero F, Castaman G, Meyer D & Mannucci PM. Replacement therapy with virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand disease. *Vox Sanguinis* 1992; 62: 193-199.
428. Burnouf-Radosevich M & Burnouf T. Chromatographic preparation of a therapeutic highly purified von Willebrand factor concentrate from human cryoprecipitate. *Vox Sanguinis* 1992; 62: 1-11.
429. Meriane F, Zerhouni L, DjehaNet al. Biological effects of a S/D treated, very high purity, vonWillebrand factor concentrate in five patients with severe von Willebrand disease. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1993; 4: 1023-1029.
430. Mannucci PM, Chediak J, Byrnes JJ et al. A high purity factor VIII concentrate in the treatment of von Willebrand's disease. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; (supplement): 559. Abstract.
431. Cattaneo M, Moia M, Della Valle P et al. DDAVP shortens the prolonged bleeding time of patients with severe von Willebrand disease treated with cryoprecipitate. Evidence for a mechanism of action independent of released von Willebrand factor. *Blood* 1989; 74: 1972-1975.
432. Castillo R, Monteagudo J, Escolar G et al. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease. *Blood* 1991; 77: 1901-1905.
433. Castillo R, Escolar G, Monteagudo J et al. Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* 1987; 37: 785-790.
434. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. for the Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 393-397.

435. Henon PH for the GFEM. Traitement du purpura thrombopénic. Résultats d'une clinique multicentrique randomisée. *Presse Médicale* 1991; 20:1761-1767.
436. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo R *et al.* Thrombotic thrombocytopenic, hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis the factors predicting the response to plasma exchange. *Ann. Hematol.* 1995; 70: 319-323.
437. BCSH Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic microangiopathic hemolytic anemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 10: 556-523.
438. Rock G, Shumack KH, Sutton DMC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombocytopenic thrombotic purpura. *Br. J. Haematol.* 1996; 94: 383-386.
439. Ziegler ZR, Shadduck NK, Green JF *et al.* Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult TTP. *J. Clin. Apheresis* 2001; 16: 19-22.
440. van der Plas RM, Schiphorst MF, Huizings EG, *et al.* von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but in not in bone marrow transplant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93: 3798-3802.
441. Gaddis TG, Guthrie THJ, Drew MJ. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with Protein A immunoabsorption. *Am. J. Hematol.* 1997; 55: 55-58.
442. Barbot J, Costa E, Guerra M *et al.* Ten years of prophylactic treatment with fresh frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura due to congenital deficiency of vWF-cleaving protease. *Haemostasis* 2000; 30:193a.
443. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2000; 111: 1511-1522.
444. Levy GG, Nichols WC, Lian RC *et al.* Mutations in a member of the ADAMTS13 family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 433: 488-494.
445. Moakes JL, Byrnes JJ, Troll JIL *et al.* Effects of fresh frozen plasma and its cryosupernatant fraction on von Willebrand multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1986; 65: 1232-1236.
446. Chingumpala MM, Hurwitz RJ, Moake JL, *et al.* Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large von Willebrand factor multimers during remission. *J. Pediatr.* 1992; 120: 49-53.
447. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of FFP transfusion on prothrombin time and bleeding with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46: 1279-1285.
448. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126(1): 133-139.
449. Surgenor DM, Wallace EL, Hao SH, *et al.* Collection and transfusion in United States, 1982- 1988. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322(23): 1646-1651.
450. Cook SS, Epps J. Transfusion practice in central Virginia. *Transfusion* 1991; 314: 355-60.
451. Lenfant C. Transfusion practice should be audited for both under transfusion and over transfusion. *Transfusion* 1992; 32(9): 873-874.
452. Wallace EL, Surgenor DM, Hao HS *et al.* Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1989. *Transfusion* 1993; 33(2): 139-144.
453. Regan F, Taylor C. Blood transfusion medicine. *BMJ* 2002; 325(7356): 143-147.
454. Carson JL, Hill S, Carless P, *et al.* Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfusion Medicine Reviews* 2002; 16: 187-199.
455. Hill SR, Carless PA, Mc Clelland B *et al.* Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood transfusion. *The Cochrane Library* 2003(2).
456. Rubin, GL, Schofield WN, Dean MG, *et al.* Appropriateness of red blood transfusion in major urban hospitals and effectiveness of an intervention. *Medical Journal of Australia* 2001; 175: 354-358.
457. Busch, OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA *et al.* Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 1372-1376.
458. Elawad AA, Fredin H. Intraoperative autotransfusion in hip arthroplasty. A retrospective study of 214 cases with matched controls. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1991; 63: 369-372.
459. Hedstrom M, Flordal PA, Ahl T, *et al.* Autologous blood transfusion in hip replacement. No effect on blood loss but less increase of plasminogen activator inhibitor in a randomized series of 80 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1996; 67: 317-320.
460. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C *et al.* Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 1997; 8: 402-408.
461. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, *et al.* Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery [published erratum appears in *Lancet* 1994; 343 (8888): 64]. *Lancet* 1993; 342: 1328-1333.
462. Hoynck van Papendrecht MA, Hop W, Langenhorst BL, *et al.* Feasibility of a predeposit autologous blood donation program in colorectal cancer patients: results from a randomized clinical study. *Vox Sanguinis* 1992; 62: 102-107.
463. Kajikawa, M., Nonami, T., Kurokawa, T. *et al.* Autologous blood transfusion for hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: use of recombinant human erythropoietin. *Surgery* 1994; 115: 727-734.
464. Lorentz A, Osswald PM, Schilling M, *et al.* A comparison of autologous transfusion procedures in hip surgery. *Der Anaesthetist* 1991; 40: 205-213.
465. Goldschlag B, Afzal N, Carter HB. Is preoperative donation of autologous blood rational for radical retroperitoneal prostatectomy? *Journal of Urology* 2000; 164: 1968-1972.
466. Carless P, Moxey A, O' Conell D *et al.* Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfusion Medicine* 2004; 14: 123-144.
467. Britton LW, Eastlund, DT, Dziuban SW *et al.* Predonated autologous blood use in elective cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1989; 47: 529-532.

-
468. Dzik WH, Fleisher AG, Ciavarella D et al. Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. *Annals of Thoracic Surgery* 1992; 54: 1177-1180.
 469. Goldfinger D, Capon S, Czer L, Leibfreid J et al. Safety and efficacy of preoperative donation of blood for autologous use by patients with end-stage heart or lung disease who are awaiting organ transplantation. *Transfusion* 1993; 33: 336-340.
 470. Kruskall MS, Glazer EE, Leonard SS et al. Utilization and effectiveness of a hospital autologous preoperative blood donor program. *Transfusion* 1986; 26: 335-340.
 471. Pinkerton PH. Autologous blood donation in support of cardiac surgery: a preliminary report on a hospital-based autologous donor programme. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1994; 41: 1036-1040.
 472. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1999; 81: 2-10.
 473. Biesma DH, van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ et al. Red blood cell transfusion for total hip replacement in a regional hospital. A six-year analysis. *Vox Sanguinis* 1994; 66: 270-275.
 474. Billote DB, Glisson SN, Green D et al. Efficacy of preoperative autologous blood donation: analysis of blood loss and transfusion practice in total hip replacement. *J. Clinical Anesthesia* 2000; 12: 537-542.
 475. Cha CW, Deible C, Muzzonigro T et al. Allogeneic Transfusion requirements after autologous donations in posterior lumbar surgeries. *Spine* 2002; 27: 99-104.
 476. Churchill WH, Chapman RH, Rutherford CJ et al. Blood product utilization in hip and knee arthroplasty: effect of gender and autologous blood on transfusion practice. *Vox Sanguinis* 1994; 66: 182-187.
 477. Churchill WH, McGurk S, Chapman RH, et al. The Collaborative Hospital Transfusion Study: variations in use of autologous blood account for hospital differences in red cell use during primary hip and knee surgery. *Transfusion* 1998; 38: 530-539.
 478. Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, et al. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfusion Medicine* 2001; 11: 87-95.
 479. Goodnough LT, Shafron D, Marcus RE. The impact of preoperative autologous blood donation on orthopaedic surgical practice. *Vox Sanguinis* 1990; 59: 65-69.
 480. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R et al. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sanguinis* 1992; 63: 90-95.
 481. Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip Tet al. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *J. Bone and Joint Surgery* 2000; 82: 89-100.
 482. Julius CJ, Purchase KS, Isham BE et al. Patterns of autologous blood use in elective orthopedic surgery: does the availability of autologous blood change transfusion behavior? *Vox Sanguinis* 1994; 66: 171-175.
 483. MacFarlane BJ, Marx L, Anquist K et al. Analysis of a protocol for an autologous blood transfusion program for total joint replacement surgery. *Canadian Journal of Surgery* 1988; 31: 126-129.
 484. Sculco TP, Gallina J. Blood management experience: relationship between autologous blood donation and transfusion in orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999; 22: s129-s134.
 485. Sharland MG, Holman PR.A autologous blood donation in total hip replacement. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1995; 65: 17-19.
 486. Thomas D, Wareham K, Cohen D. Autologous blood Transfusion in total knee replacement surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 669-673.
 487. Thomson JD, Callaghan JJ, Savory CG, Stanton RP et al. Prior deposition of Autologous blood in elective orthopaedic surgery. *J. Bone and Joint Surgery, American Volume* 1992; 69A: 320-324.
 488. Toy PT, Kaplan EB, Mc Vay, PA et al. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter study. The Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Transfusion* 1992; 32: 63-67.
 489. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC, Sears R et al. Predeposited Autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 517-520.
 490. Wasman J, Goodnough LT. Autologous blood donation for elective surgery. Effect on physician Transfusion behavior. *JAMA* 1987; 258: 3135-3137.
 491. Woolson ST, Marsh JS, Tanner JB. Transfusion of previously deposited Autologous blood for patients undergoing hip-replacement surgery. *J. Bone and Joint Surgery American Volume* 1987; 69A: 325-328.
 492. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusion: new aspects and perspectives. *Anesthesiol.* 2000; 93: 242-255.
 493. Covens A, Pinkerton P, Osborne R. Review of Autologous and allogeneic blood transfusion practices in patients undergoing radical hysterectomy. *European J. Gynaecological Oncology* 1997; 18: 449-452.
 494. Goad JR, Eastham JA, Fitzgerald KB et al. Radical retropubic prostatectomy: limited benefit of Autologous blood donation. *Journal of Urology* 1995; 154: 2103-2109.
 495. Goh M, Kleer CG, Kielczewski P et al. Autologous blood donation prior to anatomical radical retropubic prostatectomy: is it necessary? *Urology* 1997; 49: 569-573.
 496. Ihara H, Yabumoto H, Shima H et al. Predeposit Autologous blood transfusion in elderly patients undergoing transurethral resection of the prostate. *International Urology and Nephrology* 1993; 25: 571-576.
 497. Nash PA, Schrepferman CG, Rowland RG et al. The impact of pre-donated autologous blood and intra-operative isovolaemic haemodilution on the outcome of transfusion in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *British Journal of Urology* 1996; 77: 856-860.
 498. Ness PM, Walsh PC, Zahurak M et al. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving Autologous or homologous blood. *Transfusion* 1992; 32: 31-36.
 499. Pellegrino A, Landoni F, Cormio G et al. Effectiveness of autologous blood transfusion in patients undergoing radical hysterectomy. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1995; 84: 391-394.
 500. Toy PT, Menozzi D, Strauss RG et al. Efficacy of preoperative donation of blood for autologous use in radical prostatectomy. *Transfusion* 1993; 33: 721-724.
-

501. Yamada AH, Lieskovsky G, Skinner DG *et al.* Impact of autologous blood transfusion on patients undergoing radical prostatectomy using hypotensive anesthesia. *Journal of Urology* 1993; 149: 73-76.
502. Brown FE, Rawnsley HM, Lawe JE. The use of autologous blood in patients undergoing subcutaneous mastectomy or reduction mammoplasty. *Annals of Plastic Surgery* 1993; 10: 186-189.
503. Chan AC, Blumgart LH, Wuest DL *et al.* Use of preoperative autologous blood donation in liver resections for colorectal metastases. *American Journal of Surgery* 1998; 175: 461-465.
504. Clugston PA, Fitzpatrick DG, Kester DA *et al.* Autologous blood use in reduction mammoplasty: is it justified? *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 95: 824-828.
505. Connor JP, Morris PC, Alagoz T *et al.* Intraoperative Autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 86: 373-378.
506. Crosby ET, Murphy P, Benoit PR. Routine predeposit of autologous blood is not warranted before breast reduction surgery. *Canadian Journal of Surgery* 1995; 38: 309-313.
507. Kanter MH, van Maanen D, Anders KH *et al.* Preoperative autologous blood donations before elective hysterectomy. *JAMA* 1996; 276: 798-801.
508. Stoller ML, Lee KL, Schwartz BF *et al.* Autologous blood use in percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 1999; 54: 444-449.
509. Toy PT, Stehling LC, Strauss RG *et al.* Underutilization of Autologous blood donation among eligible elective surgical patients. *American Journal of Surgery* 1986; 152: 483-485.
510. Ridgeway C, Tai P, Alton P *et al.* Pre-donated autologous blood transfusion in scoliosis surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2003; 85: 1032-1036.
511. Motoyama S, Saito R, Kamata S *et al.* Survival advantage of using autologous blood transfusion during surgery for esophageal cancer. *Surg. Today* 2002; 32: 951-958.
512. Won F, Torella SL, Haynes K *et al.* and ATIS Investigators. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: a multicenter randomized clinical trial. *Ann. Surg.* 2002; 235: 145-151.
513. Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: a randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J. Arthroplasty* 2003; 18: 243-249.
514. Hughes JC. Autologous transfusion in total knee replacement surgery. *Br.J.Anaesth.* 2001; 87: 941-942.
515. Yoda M, Nonoyama N, Shimakura T. Autologous blood donation before elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Surg. Today* 2004; 34: 21-23.
516. Etchanzon J, Petz L, Keeler E, *et al.* The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 719-724.
517. Birkmeyer JD, AuBuchon JP, Littenberg B, O'Connor GT, Nease. RF Jr, Nugent WC, Goodnough LT: Cost-effectiveness of preoperative autologous donation in coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57: 161-166.
518. Hathaway EO. Changing the Educational Paradigms in Transfusion Medicine and cellular therapies: development of a profession. *Transfusion* 2005; 45: 172S-188S.
519. Rock G, Berger R, Bormanis J, Giulivi A, El Saadany S, Afzal M, Beard J, Neurath D, Jones TG. A review of nearly two decades in an autologous blood programme: the rise and fall of activity. *Transfusion Medicine* 2006, 16: 307-311.
520. Karger R, Weber C, Schmidt J, Kretschmer V. Characterization of immune system alterations following preoperative autologous blood donation for elective hip replacement surgery. *Transfus. Med.* 2007; 17(1): 45-53.
521. Streitz SL, Hickey PR. Cardiovascular physiology and pharmacology in children: Normal and diseased pediatric cardiovascular systems. In: Cote, Ryan, Todres, Goudsouzian, editors. *A practice of anesthesia for infants and children.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 271- 289.
522. Mayer NM *et al.* Autologous Blood Donation for elective surgery in children weighing 8-25 kg. *Vox Sanguinis* 1996; 70: 224-228.
523. Moran MM, Kroon D, Tredwell SJ, *et al.* The role of autologous blood transfusion in adolescents who undergo spinal surgery. *Spine* 1995; 20(5): 532-526.
524. Letts M, Perng R, Luke B, *et al.* An analysis of a preoperative pediatric autologous blood donation program. *Can. J. Surg.* 2002; 43(2): 125-129.
525. Murray DJ, Forbes RB, Titone MB, *et al.* Transfusion management in pediatric and adolescent scoliosis surgery: efficacy of autologous blood. *Spine* 1997; 22(23): 2735-2740.
526. Tasaki T, *et al.* Autologous blood donation elective surgery in children. *Vox Sang.* 1994; 66:188-193.
527. Han P, Stacy D. Response of the erythron and erythropoietin to autologous blood donations in paediatric subjects. Is erythropoietin supplement necessary? *Vox Sang.* 1997; 73: 24-27.
528. MacEwen GD, *et al.* Autologous Blood transfusions in children and young adults with low body weight undergoing spinal surgery. *J. Pediatr. Orthop.* 1990; 10(6): 750-753.
529. Ahlberg A, Nillius A, Rosberg B *et al.* Preoperative normovolemic hemodilution in total hip arthroplasty. A clinical study. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1977; 407-411.
530. Atallah MM, Banoub SM, Saied MM. Does timing of hemodilution influence the stress response and overall outcome? [Published erratum appears in *Anesthesia and Analgesia* 1994 August, 79 (2), 399]. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76: 113-117.
531. Bennett SR. Perioperative autologous blood transfusion in elective total hip prosthesis operations. *Ann. Royal College Surgeons England* 1994; 76: 95-98.
532. Boldt J, Kling D, Weidler B *et al.* Acute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hypertonic saline-hydroxyethyl starch solution. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1991; 5: 23-28.
533. Boldt J, Weber A, Mailer K *et al.* Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. *BJA* 1999; 82:170-174.

534. Bonnet MC, Julia JM, Mathieu-Daude JC et al. Value of hemodilution in maxillofacial surgery for postoperative traumatic edema and graft viability. *Ann. Francaises Anesthésie et Réanimation* 1986; 5: 243-248.
535. Boussofara M, Damak R, Bracco D et al. Place of normovolaemic haemodilution in cervicofacial and ENT oncologic surgery. *Annales Francaises Anesthésie et Réanimation* 2002; 21: 271-275.
536. Dietrich W, Barankay A, Dilthey G et al. Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J. Thoracic Cardiovascular Surgery* 1989; 97: 213-219.
537. Hallowell P, Bland JH, Buckley MJ et al. Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J. Thoracic Cardiovascular Surgery* 1972; 64: 941-948.
538. Herregods L, Foubert L, Moerman A et al. Comparative study of limited intentional normovolaemic haemodilution in patients with left main coronary artery stenosis. *Anaesthesia* 1995; 50: 953.
539. Herregods L, Moerman A, Foubert L, et al. Limited intentional normovolemic hemodilution: ST-segment changes and use of homologous blood products in patients with left main coronary artery stenosis. *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1997; 11: 18-23.
540. Kahraman S., Altunkaya H, Celebioglu B et al. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica* 1997; 41: 614-617.
541. Karakaya D, Ustun E, Tur A et al. Acute normovolemic hemodilution and nitroglycerin-induced hypotension. Comparative effects on tissue oxygenation and allogeneic blood transfusion requirement in total hip arthroplasty. *J. Clinical Anesthesia* 1999; 11: 368-374.
542. Khanna M., Kaul H, Pawar DK et al. Autotransfusion using normovolemic hemodilution in adult surgical patients. *J. Anaesthesiology Clin. Pharmacol.* 1998; 14: 11-16.
543. Malinovsky JM, Bouyer L, Rusterholtz T et al. Saving of blood products by normovolemic hemodilution in prostate resection. *Ann. Francaises Anesthésie et Réanimation* 1989; 8 (Suppl.): R120.
544. Moyes, DG, Mistry BD, Conlan AA. Normovolaemic haemodilution using dextran 70 in thoracic surgery. *South African Med. J.* 1985; 67: 762-764.
545. Olsfanger D, Fredman B, Goldstein et al. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *BJA* 1997; 79: 317-321.
546. Rose D, Coutsoftides T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J. Surg. Research*, 31: 375-381.
547. Tempe D, Bajwa R, Cooper A, et al. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1996; 10: 502-506.
548. Triulzi DJ, Gilmor PM, Ness WA et al. Efficacy of autologous fresh whole blood or platelet-rich plasma in adult cardiac surgery. *Transfusion* 1995; 35: 627-634.
549. Vara Thorbeck R., Rosell Pradas J, Mekinassi K et al. Prevention of thromboembolic disease and post-transfusional complications using normovolemic hemodilution in arthroplasty surgery of the hip. *Revue Chirurgie Orthopedique* 1990; 76: 267-271.
550. Vedrinne C, Girard C, Jegaden O et al. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion. *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1992; 6: 319-323.
551. Von Bormann B, Weidler B, Boldt J et al. Acute normovolemic hemodilution in extensive surgical interventions. *Chirurgie* 1986; 57: 457-464.
552. Wang SS, Chu SH, Lin HM et al. Clinical use of pentastarch in cardiac surgery without homologous blood transfusion. *J. Formosan Med. Association* 1995; 94: 153-158.
553. Wagstaffe JG, Clarke AD, Jackson PW. Reduction of blood loss by restoration of platelet levels using fresh autologous blood after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1972; 27: 410-414.
554. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL et al. Effect of haemodilution on transfusion requirements in liver resection. *Lancet* 1989; 2: 1380-1382.
555. Huet C, Salmi LR, Fergusson D et al. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) investigation. *Anaesthesia and Analgesia* 1999; 69(4): 861-911.
556. Huber TS, Mc Gorry SP, Carlton LC et al. Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: A decision analysis model. *J. Vascular Surgery* 1997; 25: 984-994.
557. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative blood transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Volume (2), 2003.
558. Hill SR, Carless PA, McClelland B, Henry DA, Henderson KM, Carson J, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Cochrane Review). *The Cochrane Library* - 2003 Issue 2 Oxford: Update Software 2003.
559. Velardi F, DiChirico A, Di Rocco C. Blood salvage in craniostomosis surgery. *Childs Nerv. Syst* 1999; 15: 695-710.
560. Jeng JC, Boyd TM, Jablonsky KA, et al. Intraoperative Blood Salvage in excisional burn surgery: An analysis of yield, bacteriology, and inflammatory mediators. *J. Burn Care Rehabil.* 1998; 19: 305-311.
561. Murto ktt, Splinter WM. Perioperative autologous blood donation in children. *Transfusion Science* 1999; 21: 41-62.
562. Goodnough LT, Price Th, Friedman KD, et al. A Phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patient patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: Dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994; 34: 66-71.
563. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, et al. Improving the efficacy of autologous blood donation with low hematocrit: A randomized, double-blind, controlled trial of recombinant erythropoietin. *Am. J. Med.* 1996; 101 (suppl 2A): 22S.
564. Monk TG, Goodnough LT, Andriole GL, et al. Preoperative recombinant human erythropoietin therapy enhances the efficacy of acute normovolemic hemodilution. *Anesth. Analg.* 1995; 80: S320.

565. Helfaer M, et al. Preoperative erythropoietin (EPO) increases hematocrit and decreases transfusions in children undergoing craniofacial surgeries. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (Suppl. 1): A84.
566. Han P, Satacy D. Response of the erythron and erythropoietin to autologous blood donations in paediatric patients. Is erythropoietin supplement necessary? *Vox Sanguinis* 1997; 73: 24-27.
567. Rutherford CJ, et al. Efficacy of different dosing regimens for recombinant human erythropoietin in a simulated presurgical setting: The importance of iron availability in optimizing response. *Am. J. Med.* 1994; 96: 139.
568. Williamson LM, Warwick RM. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease and its Prevention. *Blood Reviews* 1995; 9: 251-261.
569. Triulzi D, Duquesnoy R, Nichols L, Clark K, Jukic D, Zeevi A, Meisner D. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion* 2006; 46(6): 885-888.
570. Gorman TE, Julius CJ, Barth RF, Ng A, Kennedy MS, Prior TW, Allen J, Lasky LC. Transfusion-associated graft-vs-host disease. A fatal case caused by blood from an unrelated HLA homozygous donor. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 113(5): 732-737.
571. Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F, Misawa K, Sasaoka I, Hirose M, Kasuya S, Saji S, Noma A. The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients. *Transfusion* 1991; 31(3): 260-264.
572. Petz LD, Calhoun L, Yam P, Cecka M, Schiller G, Faitlowicz AR, Herron R, Sayah D, Wallace RB, Belldegrun A. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33(9): 742-750.
573. Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia. *Vox Sang.* 2002; 83(3): 279-821.
574. Hathaway WE, Fulginiti VA, Pierce CW et al. Graft-versus-host reaction following a single blood transfusion. *JAMA* 1967; 201: 1015-1020.
575. Flidel O, Barak Y, Lifschitz-Mercer B, Frumkin A, Mogliner BM. Graft versus host disease in extremely low birth weight neonate. *Pediatrics* 1992; 89: 689-690.
576. Lucivero G, Dell'Osso A, Iannone A, et al. Phenotypic immaturity of T and B lymphocytes in cord blood of full-term normal neonates. Analysis of cell surface markers by using conventional techniques and monoclonal antibodies. *Biol. Neonate* 1983; 44: 303-308.
577. Winter HS, Gard SE, Fischer TJ, et al. Deficient lymphokine production of newborn lymphocytes. *Pediatr. Res.* 1983; 17: 573-578.
578. Griffiths-Chu S, Patterson JA, Berger CL, et al. Characterization of immature T cell subpopulations in neonatal blood. *Blood* 1984; 64: 296-300.
579. Wilson M. Immunology of the fetus and newborn: lymphocyte phenotype and function. *Clin. Immunol. Allergy* 1985; 5: 271-286.
580. Seemayer TA, Bolande RP. Thymic involution mimicking thymic dysplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980; 104: 141-144.
581. Jan-Mohamed R, Hambley H, Gamsu H et al. Transfusion associated graft versus host disease - experience in a single centre. *Br. J. Haemat.* 1993; 84 (Suppl. 1): 10.
582. Naiman JL, Punnett HH, Lischner HW et al. Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 697-701.
583. Parkman R, Mosier D, Umansky I et al. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 359-363.
584. Bohm N, Kleine W, Enzel U. Graft-versus-host disease in two newborns after repeated blood transfusions because of Rhesus incompatibility. *Beitr. Path.* 1977; 160: 381-400.
585. Moncharmont P, Souillet G, Rigal D, et al. [Post-transfusional graft versus host disease. Apropos of 3 cases (Engl abstract)]. *Ann. Pediatr. (Paris)* 1988; 35: 247-251.
586. Park BH, Good RA, Gate J, Burke B. Fatal graft-vs.-host reaction following transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease. *Transplant. Proc.* 1974; 6: 385-387.
587. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR et al. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982; 70: 43-47.
588. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J. Pediatr.* 1984; 105: 625-628.
589. Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt diseases. *N. Engl. J. Med.* 1965; 273: 953-958.
590. Hathaway WE, Brangle RW, Nelson TL, Roeckel IE. Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: graft-versus-host reaction? *J. Pediatr.* 1966; 68: 713-722.
591. Jacobs JC, de Capoa A, McGilvray E, et al. Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of Swiss-type agammaglobulinaemia. *Lancet* 1968; 1: 499-503.
592. Frappat P, Couderc P, Marchal A, et al. Graft-vs-host reactions during primary combined immune deficiencies in children. *Ann. Pediatr.* 1974; 21: 1401-1409.
593. Calvani M, Aiuti F, Marconi M, et al. [Thymus dysplasia with circulating T-lymphocytes but not responsive to mitogen. Posttransfusional fatal graft-versus host disease] (Engl abstract). *Minerva Pediatr.* 1979; 31: 1555-1564.
594. Bernatowska E, Rujner J, Michalkiewicz J, et al. [Graft vs host reaction after blood transfusion in a child with primary defect of cellular immunity.] *Pol. Tyg. Lek.* 1987; 42: 1545-1547.
595. Gatti RA, Platt N, Pomerance HH, et al. Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia. *J. Pediatr.* 1969; 75: 675-684.
596. Niethammer D, Goldmann SF, Flad HD, et al. Graft-versus-host reaction after blood transfusion in a patient with cellular immunodeficiency: the role of histocompatibility testing. *Eur. J. Pediatr.* 1979; 132: 43-48.

-
597. Moreno LA, Gottrand F, Turck D, *et al.* Severe combined immunodeficiency syndrome associated with autosomal recessive familial multiple gastrointestinal atresias: study of a family. *Am. J. Med. Genet.* 1990; 37: 143–146.
598. Walker MW, Lovell MA, Kelly TE, *et al.* Multiple areas of intestinal atresia associated with immunodeficiency and posttransfusion graft-versus-host disease. *J. Pediatr.* 1993; 123: 93–95.
599. Nezelof C, Soulier JP, Griscelli C, Royer P. Star shaped fibrin deposits in bone marrow. Their presence and immunologic significance in graft vs host reaction in a primary immune deficiency (Engl abstract). *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1974; 14: 642–652.
600. Brubaker DB. Fatal graft-vs-host disease occurring after transfusion with unirradiated normal donor red cells in an immunodeficient neonate. *Plasma Ther. Transfus. Technol.* 1984; 5: 117–125.
601. Brouard J, Morin M, Borel B, *et al.* Di George's syndrome complicated by graft versus host reaction (Engl abstract). *Arch. Fr. Pediatr.* 1985; 42: 853–855.
602. McCarty JR, Raimer SS, Jarratt M. Toxic epidermal necrolysis from graft-vs-host disease. Occurrence in a patient with thymic hypoplasia. *Am. J. Dis. Child.* 1978; 132: 282–284.
603. Hatley RM, Reynolds M, Paller AS, Chow P. Graft-versus-host disease following ECMO. *J.Pediatr.Surg.* 1991; 26: 317–319.
604. Funkhouser AW, Vogelsang G, Zehnbauser B *et al.* Graft versus host disease after blood transfusions in a premature infant. *Pediatrics* 1991; 87: 247–250.
605. Hatlev RM, Reynolds M, Paller AS, Chou P. Graft-versus-host disease following ECMO. *J.Pediatr. Surg.* 1991; 26: 317–319.
606. Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus- host disease in a premature infant. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20: 945–950.
607. Aoki Y, Nakamura H & Sakakibara Y. Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1984; 73: 1209–1216.
608. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, Gazit E, Lavee J & Smolinsky A. The role of blood from HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 25–28.
609. Roth JA, Golub SH, Brazier J *et al.* Cell mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1981; 31: 350–356.
610. Pollak R, Ames F, Rubio P. Protracted severe immune dysregulation induced by cardiopulmonary bypass: a predisposing etiologic factor in blood transfusion-related AIDS? *J. Clin. Lab. Immun.* 1987; 22: 1–5.
611. McMonigal K, Horwitz CA, Henle W. Post-perfusion syndrome due to Epstein-Barr virus. Report of two cases and review of the literature. *Transfusion* 1983; 23: 331–335.
612. Anderson KC, Goodnough LW, Sayers M *et al.* Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1991; 77: 2096–2102.
613. Postmus PE, Mulder NH, Eleme JD. Graft versus host disease after transfusions of non-irradiated blood cells in patients having received autologous bone marrow. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1988; 24: 889–894.
614. Kessinger A, Armitage JO, Klassen LW, Landmark JD, Hayes JM, Larsen AE & Purtilo DT. Graft versus host disease following transfusion of normal blood products to patients with malignancies. *Journal of Surgery Oncology* 1987; 36: 206–209.
615. Arico M, Noto G, Pravata G, Bongiorno MR, Mirto S, Malizia G. Transfusion-associated graft-versus-host disease - report of two further cases with an immunohistochemical analysis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1994; 19(1): 36–42.
616. Nikoskelainen J, Soderstrom KO, Rajamaki A, Meurman L, Korvenranta H, Kalliomaki JL & Toivanen A. Graft-versus- host reaction in 3 adult leukaemia patients after transfusion of blood cell products. *Scandinavian Journal of Haematology* 1983; 31: 403–409.
617. Lowenthal RM, Grossman L, Goldman JM, Storrington RA, Buskard NA, Park DS, Murphy BC, Spiers AS. & Galton DAG. Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukaemia and aplastic anemia. *Lancet* 1975; 353–358.
618. Lowenthal RM, Menon C & Challis DR. Graft-versus-host disease in consecutive patients with acute myeloid leukaemia treated with blood cells from normal donors. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1981; 11: 179–183.
619. Baglin TP, Joysey VC, Horsford J, Johnson RT, Broadbent V, Marcus RE. Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. *Transfus. Med.* 1992; 2(3): 195–199.
620. Dinsmore RE, Straus DJ, Pollack MS, Woodruff JM, Garrett TJ, Young CW, Clarkson BD & Dupont B. Fatal graft-versus-host disease following blood transfusion in Hodgkin's disease documented by HLA typing. *Blood* 1980; 55: 831–834.
621. von Flidner VE, Higby DJ & Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *American Journal of Medicine* 1982; 72: 951–961.
622. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A, Vinci M, Pinotti G, Lambelet P, Loni C, Verdiani S, De Stefano F, Valbonesi M, Corsetti MT. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(23): 3918–3924.
623. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, Craddock C, Pettengell R, Dogan A, Thomson KJ, Morris EC, Hale G, Waldmann H, Goldstone AH, Lynch DC, Mackinnon S. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005; 365(9475): 1934–1941.
624. Decoste SD, Boudreaux C & Dover JS. Transfusion associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Archives of Dermatology* 1990; 126: 1324–1329.
625. Burns LJ, Westberg MW, Burns CP, Klassen LW, Goeken NE, Ray TL & Macfarlane DE. Acute graft-versus-host disease resulting from normal donor blood transfusions. *Acta Haematologica* 1984; 7: 270–276.
-

-
626. Spitzer TR, Cahill R, Cottler FM, Treat J, Sacher R & Deeg HJ. Transfusion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma. A case report and review of the literature. *Cancer* 1990; 66: 2346–2349.
627. Saab GA, Kurban AK & Mutasim DF. Graft-versus-host disease in lymphoblastic lymphoma following blood transfusions. *Middle East Journal of Anesthesiology* 1983; 7: 221–225.
628. Mutasim, D.F., Badr, K., Saab, G. & Kurban, A.K. Graft-versus-host disease in a patient with acute lymphoblastic lymphoma. *Cutis* 1984; 33: 206–210.
629. Gelly KJ, Kerr R, Rawlinson S, Norris A & Bowen DT. Transfusion-associated graft vs. host disease in a patient with high-grade B-cell lymphoma. Should cellular products for patients with non-Hodgkin's lymphoma be irradiated? *British Journal of Haematology* 2000; 110: 228–229.
630. Briones J, Pereira A, Alcorta I. Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in fludarabine-treated patients: is it time to irradiate blood component? *Br.J.Haematol.*1996; 93 (3): 739-741.
631. Briz M, Cabrera R, Sanjuan I, Fores R, Diez JL, Herrero M, Regidor C, Algora M, Fernandez MN. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by polymerase chain reaction in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1995; 91(2): 409-411.
632. Williamson LM, Wimperis JZ, Wood ME, Woodcock B. Fludarabine treatment and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Lancet* 1996; 348(9025): 472-473.
633. Maung ZT, Wood AC, Jackson GH, Turner GE, Appleton AL & Hamilton PJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 1994; 88: 649–652.
634. Spector D. Transfusion-associated graft-versus-host disease: an overview and two case reports. *Oncological Nursing Forum* 1995; 22: 97–101.
635. Saito M, Takamatsu H, Nakao S, Shiobara S, Matsuda T, Tajika E, Nakamura T, Kaji, T & Yoshid, T. Transfusion-associated graft-versus host disease after surgery for bladder cancer. *Blood* 1993; 82: 326–327.
636. Woods, W.G. & Lubin, B.H. Fatal graft versus host disease following a blood transfusion in a child with neuroblastoma. *Pediatrics* 1981; 67: 217–221.
637. Kennedy JS & Ricketts RR. Fatal graft v host disease in a child with neuroblastoma following a blood transfusion. *Journal of Pediatric Surgery* 1986; 21: 1108–1109.
638. Labotka RJ & Radvany R. Graft-versus-host disease in rhabdomyosarcoma following transfusion with nonirradiated blood products. *Medical Pediatrics and Oncology* 1985; 13: 101–104.
639. Andersen CB, Ladefoged SD, Taaning E. Transfusion-associated graft-versus-graft and potential graft-versus-host disease in a renal allotransplanted patient. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 831-834.
640. Adeva Andany MA, Martinez W, Arnal F, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a renal transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 196-198.
641. Wisecarver JL, Cattral MS, Langnas AN, et al. Transfusion-induced graft-versus-host disease after liver transplantation. Documentation using polymerase chain reaction with HLA-DR sequence-specific primers. *Transplantation* 1994; 58: 269-271.
642. Sola MA, España A, Redondo P, et al. Transfusion-associated acute graft versus-host disease in a heart transplant recipient. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 626-630.
643. Triulzi D, Nalesnik M. Microchimerism, GVHD, and tolerance in solid organ transplantation. *Transfusion* 2001;41:419-426
644. Klein C, Fraitag S, Foulon E, Raffoux C, Bodemer C & Blanche S. Moderate and transient transfusion-associated cutaneous graft-versus-host disease in a child infected by human immunodeficiency virus. *American Journal of Medicine* 1996; 101: 445– 446.
645. Voselgang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood* 1994; 84: 2061-2067.
646. Sazama K, Holland PV. Transfusion-Induced graft-versus-host disease. In: Garratty G, ed. Immunobiology of Transfusion Medicine. New York Marcel Dekker, 1993.
647. Linden JV, Pisciotto PT. Transfusion-associated graft-versus-host disease and blood irradiation. *Transf. Med. Rev.* 1992; VI: 116-123.
648. Mayer, K. Transfusion of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of Pathological Laboratory Medicine* 1990; 114: 295–297.
649. Popovsky MA, Benson K, Glassman AB, Hume H, Oberman HA, Pisciotto PT & Anderson KC. Transfusion practices in human immunodeficiency virus-infected patients. *Transfusion* 1995; 35: 612–616.
650. Petz LD, Calhoun L, Yam P, Cecka M, Schiller G, Faitlowicz AR, Herron R, Sayah D, Wallace RB & Belldegrun A. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33: 742–750.
651. Ohto H & Anderson KC. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. *Transfusion* 1996; 36: 117–123.
652. Ohto H & Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfusion Medicine Review* 1996; 10: 31–43.
653. Haga Y, Soma Y, Kawada K, Misumi T, Inoue T & Ikeda Y. Two cases of postoperative erythroderma. *Keio Journal of Medicine* 1989; 38: 177–183.
654. Ito K, Fujita M, Norioka M, Yoshida H, Ariei S, Tanaka J, Tobe T, Kakuyama M, Maruya E & Saji H. Postoperative erythroderma with change of HLA phenotypes from heterozygotes to homozygotes: a report of two cases. *European Journal of Haematology* 1991; 46: 217–222.
655. Otsuka S, Kimura A, Date Y, Koyanagi T, Kunstmann E, Hirose M, Yamada Y & Noma A. Fatal transfusion associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1994; 34: 936–937.
-

-
656. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 23th ed. American Association of Blood Banks, Bethesda, MD.
657. Holland PV. Prevention of transfusion-associated graft-vs-host disease. *Archives of Pathological Laboratory Medicine* 1989; 113: 285–291.
658. Davey RJ, McCoy NC, Yu M, Sullivan JA, Spiegel DM & Leitman SF. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusion* 1992; 32: 525–528.
659. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD & Friedman LI. Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 1999; 39: 128–134.
660. Ramirez AM, Woodfield DG, Scott R & McLachlan J. High potassium levels in stored irradiated blood. *Transfusion* 1987; 27: 444–445.
661. Strauss, R.G. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000; 40: 1528–1540.
662. Duguid JKM, Carr R & Jenkins JA. Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets. *Vox Sanguinis* 1991; 60: 151–154.
663. Read EJ, Kodis C, Caarter CS & Leitman SF. Viability of platelets following storage in the irradiated state. A pair-controlled study. *Transfusion* 1988; 23: 446–450.
664. Normas Técnicas y Administrativas de la Especialidad Hemoterapia. Resolución 58/2005. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la República Argentina.
665. Standards of Blood Banks and Transfusión Medicine Services, 24th. Edition, 2006. American Association of Blood Banks Press.
666. Vamvakas EC. White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational “before-and-after” studies. *Vox Sang.* 2004; 86: 111.
667. Fergusson D et al. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can. J. Anesth.* 2004; 51: 417-425.
668. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund T, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; 41: 1310-1319.
669. Dzik S. Leukodepletion blood filters: filter design and mechanisms of leukocyte removal. *Transfusion Medicine Reviews* 1993; 7: 65-77.
670. Blajchman MA, Singal DP. The role of red blood cells antigens, histocompatibility antigens, and blood transfusions on renal allograft survival. *Transfusion Medicine Reviews* 1989; 3: 171-179.
671. Snyder EL, Stack G, Napychank P, et al. Storage of pooled platelet concentrates: in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 1989; 29: 390-395.
672. Moroff G, Holme S, Dabay MH et al. Storage of pools of six and eight platelet concentrates. *Transfusion* 1993; 33: 374-378.
673. Heddle NM, Barty R, Sigouin C, et al. Prestorage leukoreduced whole blood-derived platelets stored as a pool or up to seven days. *Transfusion* 2005; 45.
674. Sweeney JD, Kouttab NM, Holme S, et al. Prestorage pooled whole-blood-derived leukoreduced platelets stored for seven days preserves acceptable quality and do not show evidence of a mixed lymphocyte reaction. *Transfusion* 2004; 44: 1212-1219.
675. Heddle NM, Cook RJ, Blajchman MA, Barty RY, Sigouin CS, Boye DM, Nelson EJ, and Kelton JG. Assessing the effectiveness of whole blood-derived platelets stored as a pool: a randomized block noninferiority trial. *Transfusion* 2005; 45: 896-903.
676. Wagner SJ, Moroff G, Katz AJ, et al. Comparison of bacteria growth in single and pooled platelet concentrates after deliberate inoculation and storage. *Transfusion* 1995; 35: 298-302.
677. Boomgaard et al. In vitro evaluation of platelet concentrates, prepared from pooled buffy coats, stored for 8 days after filtration. *Transfusion* 1994; 34: 311-316.
678. Wildt-Eggen et al. Evaluation of storage conditions of platelet concentrates prepared from pooled buffy coats. *Vox Sang.* 1996; 70: 11-15.
679. Van der Meer et al. WBC-reduced platelet concentrates from pooled buffy coats in additive solution; an evaluation of in vitro and in vivo measures. *Transfusion* 2001; 41: 917-922.
680. Van der Meer et al. Leucoreduced platelet concentrates in additive solution: an evaluation of filters and additives solutions. *Vox Sang.* 81: 102-107.
681. Krailadsiri et al. Platelet storage lesion of WBC-reduced, pooled, buffy coat-derived platelet concentrates prepared in three in-process filter/storage bag combinations. *Transfusion* 2001; 41: 243-250.
682. Guidance for industry: use of sterile connecting devices in blood bank practices. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration; 2000.
683. Standards for blood banks & transfusion services. 23rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2004.
684. British Commitee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force (Chairman A. Napier). Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71.
685. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfechtel M, Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion* 2001; 41: 997-1000.
686. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next? *Vox Sang.* 1982; 42: 318-321.
687. Goodnough LT, Riddell J, Lazarus H, et al. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sang.* 1993; 65: 103-107.
688. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33: 794-797.
-

-
689. Muylle L, Joos M, Wouters E, de Bock R, Peetermans ME. Increased tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 1 and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF-alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 1993; 33: 195-199.
690. Goodnough LT, Riddell J, Lazrus H, Chafel TL, Prince G, Hendrix D, Yomtovian R. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sanguinis* 1993; 65: 103-107.
691. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999; 39: 231-238.
692. Heddle NM, Klama L, Singer J, Richards C, Fedak P, Walker I, Kelton JG. The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 625-628.
693. Sirchia G, Rebullia P. Leucocyte-depletion of red cells. En: *Leucocyte depleted blood products*. Eds. Lane TA, Myllyla G. 6-17, Karger, Basel.
694. Practice Parameter for the Use of Red Blood Cell Transfusions. Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 122: 130-138.
695. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002; 42: 556-566.
696. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, et al. The effect of prestorage leukoreduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to PC and RBC. *Transfusion* 2004; 44: 10-15.
697. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch G, et al. Reduction of febrile but not allergic reactions to red cells and platelets following conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44: 16-24.
698. King KE, Tanz W, Shirey S, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to red cells. *Transfusion* 2004; 44: 25-29.
699. Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999; 39: 586-592.
700. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71.
701. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770.
702. Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion* 2001; 41: 762-765.
703. Kurtz M, Knöbl P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41: 771-774.
704. Seftel MD, Grove GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Tsang P, Hogge DE. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103: 333-339.
705. Qu, L, Xu, S, Rowe, D, Triulzi, D. Efficacy of Epstein-Barr virus removal by leukoreduction of red blood cells. *Transfusion* 2005; 45: 591.
706. Preiksaitis J K. The Cytomegalovirus-“Safe” Blood Components: Is Leukoreduction Equivalent to Antibody Screening? *Transfusion Medicine Reviews* 2000; 14: 112-136.
707. Pamphilon DH, Ridler JR, Barbara JAJ and Williamson LM. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfusion Medicine* 1999; 9: 115-123.
708. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood components for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-3603.
709. Ronghe, MD, Foot, AB, Cornish, JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 1124.
710. Ronghe MD, Foot ABM, Cornish JM, Steward CG, Carrington D, Goulden N, Marks DI, Oakhill A and Pamphilon DH. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2002; 118: 1124-1127.
711. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood components. *Blood* 2003; 101: 4195-4200.
712. For preventing post-transfusion CMV, does recent data merit a reassessment of the equivalence of leukoreduction to use of seronegative donors? CBBS e-Network Forum [Posted: May 29, 2003, ADDENDA: June 1 & 2, 2003]. Disponible en: <http://www.cbbsweb.org/>
713. Anasetti C, Doney KC, Storb R, Meyers JD, Farewell VT, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Martin PJ, Singer JW, Sanders JE, Stewart PS, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for severe aplastic anaemia: long-term outcome in fifty “untransfused” patients. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 461-466.
714. Storb R, Weiden PL, Deeg HJ, Graham TC, Atkinson K, Slichter SJ, Thomas ED. Rejection of marrow from DLA-identical canine littermates given transfusions before grafting: antigens involved are expressed on leukocytes and skin epithelial cells but not on platelets and red blood cells. *Blood* 1979; 54: 477-484.
715. Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transf. Medic. Rev.* 1988; 2: 1-17.
716. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott PL, Mentzer WC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews D, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 369-376.
-