

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**(UNAN, MANAGUA)**



**REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS**  
**DEL HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN EN EL PERIODO**  
**ENERO 2020.**

**TESIS PARA OPTAR A LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**AUTOR: DR. MOISÉS ABRAHAM SALABLANCA ROBLERO**  
**RESIDENTE DE III AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**TUTOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO**

**DR. ULISES RAMÓN LÓPEZ FUNES**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**COLABORADOR: DRA. TANIELISSA MUNGUÍA**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Managua, Febrero 2020

## **OPINIÓN DEL TUTOR**

A pesar de esta enorme cantidad de transfusiones, no se ha estudiado la utilidad de administrar concentrados plaquetarios a nuestros pacientes, ya sea de manera profiláctica o como medida terapéutica en caso de hemorragia aguda asociada a trombocitopenia.

Considerando los riesgos de reacciones transfusionales relacionadas con el uso de concentrados plaquetarios, y que en nuestro medio para obtenerlos se requiere de múltiples donantes ya que no contamos con equipos de plaquetoféresis, consideramos importante analizar si estamos indicando y utilizando adecuadamente los concentrados plaquetarios y si su administración es realmente efectiva para corregir los trastornos cuantitativos de plaquetas; en ocasiones transfundimos unidades plaquetarias de forma discriminada sin obtener beneficios al receptor.

Se debe seguir investigando acerca de refractariedad plaquetaria principalmente no inmunológica en los pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios y elaborar plan de acción con el objetivo de minimizar las complicaciones en los pacientes, realizar uso racional de los hemoderivados y elaborar estándares de calidad en cuestión.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**(UNAN, MANAGUA)**



**REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS**  
**DEL HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN EN EL PERIODO**  
**ENERO 2020.**

**TESIS PARA OPTAR A LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**AUTOR: DR. MOISÉS ABRAHAM SALABLANCA ROBLERO**  
**RESIDENTE DE III AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**TUTOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO**

**DR. ULISES RAMÓN LÓPEZ FUNES**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**COLABORADOR: DRA TANIELISSA MUNGUÍA**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Managua, Febrero 2020**

## ÍNDICE

I.Introducción.....	pág 1
II.Planteamiento del problema.....	pág 2
III.Antecedentes.....	pág 3
IV.Justificación.....	pág 4
V.Objetivos.....	pág 5
VI.Marco teórico.....	pág 6
VII.Diseño metodológico.....	pág 32
VIII.Resultados.....	pág 36
IX.Discusión de los resultados.....	pág 39
X.Conclusiones.....	pág 41
XI.Recomendaciones.....	pág 42
XII.Referencias Bibliográficas.....	pág 43
Anexos.....	pág 44

## **DEDICATORIA**

A mis pacientes por su colaboración y disposición en mi investigación; contribuir al emprendimiento y optimización en la atención en salud.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darnos sabiduría, por haberme guiado durante los tres años en la rama de la Medicina Interna y permitir vencer los obstáculos y retos del día a día.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en todo momento.

A mí querida y amada esposa Claudia Bojorge por su apoyo y comprensión ante diversas circunstancias; a mis dos adorables hijos Caleb y Melissa.

Al Dr. Ulises López, Dra. Tanielissa Munguía por su apoyo para mi formación médica profesional.

A todos mis maestros por su disposición y contribución en mi formación durante el transcurso de la especialidad.

Al Ministerio de Salud y a nuestra Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

## RESUMEN

En nuestro medio, se realizan grandes cantidades de transfusiones de concentrados de plaquetas, siendo unidad de referencia nacional para enfermedades hematooncológicas; no hay datos estadísticos sobre refractariedad plaquetaria ni la utilidad de la administración de plaquetas a nuestros pacientes, ya sea de manera profiláctica o como medida terapéutica en caso de hemorragia aguda asociada a trombocitopenia. Considero importante analizar si estamos indicando y utilizando adecuadamente los concentrados plaquetarios y si es realmente efectiva para corregir los trastornos plaquetarios.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón en periodo Enero 2020 con objetivo de evaluar la refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios en donde se incluyeron a 30 pacientes de ambos sexos, 268 unidades plaquetarias en total fueron transfundidas, con predominio del sexo femenino con grupo ABH 0+; en su mayoría los pacientes fueron del sexo femenino (63%), y las principales patologías de base en relación al perfil de nuestro hospital; se identificaron factores asociados a la refractariedad plaquetaria como fiebre, esplenomegalia, uso de antibióticos (Vancomicina), sepsis, sangrado, transfusión de plaquetas de más de 1 isogrupo ABH que fueron identificados con CCI a las 24 horas postransfusión.

Recomiendo establecer guías clínicas y protocolos de Medicina Transfusional que permita regular la práctica transfusional así como mejorar el sistema de registro para garantizar la trazabilidad transfusional; se debe realizar estudios para determinar la presencia de refractariedad plaquetaria de tipo inmunológica además de proporcionar plaquetas irradiadas, leucorreducidas y de donante único.

## I. INTRODUCCIÓN

El Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez está ubicado en la zona oriental de la ciudad de Managua, capital de la República de Nicaragua, con una población de aproximadamente un millón de habitantes. El hospital es considerado como centro nacional de referencia de trastornos oncológicos especialmente trastornos del sistema hematopoyéticos y aplasias, extendiendo por lo tanto, su cobertura a todo el país.

El hospital de acuerdo a cifras oficiales del Ministerio de Salud (MINSAL) y de la Cruz Roja Nicaragüense (CRN) es el mayor consumidor de hemocomponentes. La CRN es la única entidad autorizada para la recepción, procesamiento, almacenamiento y distribución de los componentes de la sangre en nuestro país, proceso que no tiene valor comercial por las leyes que prohíben el uso comercial de la sangre y hemocomponentes. En el hospital se transfunden aproximadamente más de 2000 unidades plaquetarias por mes (1), principalmente por plaquetopenia relacionadas a leucemias agudas y aplasias medulares, trombocitopenias secundarias a tratamientos antineoplásicos, especialmente los esquemas para leucemias agudas. A pesar de esta enorme cantidad de transfusiones, no se ha estudiado la identificación de refractariedad plaquetaria y sus factores asociados a esta, siendo múltiple la administración de concentrados plaquetarios a nuestros pacientes, ya sea de manera profiláctica o como medida terapéutica en caso de hemorragia aguda asociada a trombocitopenia. Considerando los riesgos de reacciones transfusionales relacionadas con el uso de concentrados plaquetarios, y que en nuestro medio para obtenerlos se requiere de múltiples donantes ya que no contamos con equipos de plaquetoféresis, consideramos importante analizar si estamos indicando y utilizando adecuadamente los concentrados plaquetarios y si su administración es realmente efectiva para corregir los trastornos cuantitativos de plaquetas.



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Siendo nuestra unidad hospitalaria centro de referencia nacional para las enfermedades hematooncológicas, contando con el servicio de Medicina Transfusional en donde se transfunden aproximadamente 2000 unidades plaquetarias de forma mensual, siendo transfusiones reiteradas en los mismos pacientes sin obtener mejoría en cuanto incremento plaquetario esperado, planteo formular lo siguiente ¿Cuál es la frecuencia de refractariedad plaquetaria en los pacientes politransfundidos en la unidad de hospitalización del “Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón” en el periodo Enero 2020?

### **III. ANTECEDENTES**

En un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo transversal entre el 8 de enero y el 15 de febrero del 2008 en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Se incluyeron 31 pacientes, los cuales recibieron 1512 unidades plaquetarias en 196 ocasiones.

La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, con una media de edad de 41 años, con una distribución bimodal de acuerdo a las patologías de base de los pacientes. Las patologías más frecuentes encontradas corresponden con el perfil de atención del hospital. Todos los pacientes fueron transfundidos con plaquetas isogrupo; En la mayoría de los pacientes la indicación de transfusión de plaquetas fue adecuada. Los criterios clínicos y niveles de plaquetas fueron diversos. Se requirieron grandes cantidades de concentrados plaquetarios. Condiciones comórbidas influyeron en la respuesta terapéutica, especialmente la presencia de esplenomegalia, neutropenia febril y sangrados importantes. Se debe considerar la presencia de refractariedad plaquetaria. (Ulises, 2008)

#### **IV.JUSTIFICACIÓN.**

Uno de los aspectos más importantes de la práctica inmunohematológica es la detección e identificación de anticuerpos tanto en pacientes donantes como receptores de hemoderivados.

Mediante este trabajo, se pretende aportar conocimientos sobre la importancia clínica en la detección de refractariedad plaquetaria en los pacientes politransfundidos especialmente portadores de patologías de origen hematooncológicas aplicado en la Medicina Transfusional. Esta información servirá como base de datos para estudios que se pretendan realizar a futuro para identificar factores inmunológicos en dichos pacientes y así mismo brindará información para establecer o proponer estrategias para minimizar los riesgos de reacciones transfusionales que causen daños al receptor y hacer uso racional de hemocomponentes.

## **V.OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos del “Hospital escuela Dr. Roberto Calderón” en el período Enero 2020.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características generales de los pacientes.
2. Identificar la patología de base relacionada con la plaquetopenia.
3. Conocer la indicación de la transfusión de concentrados plaquetarios.
4. Identificar factores en la relación a refractariedad plaquetaria.

## VI.MARCO TEÓRICO

Hace más de 125 años, el profesor Giulio Bizzozero en la Universidad de Turín en Italia, identificó una nueva partícula sanguínea llamada “pistrina” (plaqueta o hematoblasto), y pronto estableció su relación con la coagulación sanguínea, trombosis y trastornos hemorrágicos. Es hasta la década de los 60 que se dan nuevos descubrimientos en la función de las plaquetas tales como:

- 1) conocimiento de las principales vías de activación plaquetaria,
- 2) mejoría de las pruebas in Vitro con el desarrollo de la agregometría de Born,
- 3) la demostración de que el uso de aspirina impedía la agregación plaquetaria (1)

Las plaquetas se originan por la fragmentación de los megacariocitos, que son células poliploides muy grandes de la médula ósea que se forman por un proceso de endomitosis. Estas células sufren de tres a cinco ciclos de duplicación cromosómica sin división del citoplasma. Tras abandonar la médula ósea, cerca de un tercio de las plaquetas es secuestrado por el bazo, mientras que los dos tercios restantes circulan durante siete a 10 días. Normalmente, sólo una pequeña parte de la masa total de las plaquetas se consume en el proceso de la hemostasia, de tal forma que la mayor parte de las plaquetas circulan hasta que envejecen y son eliminadas por los fagocitos. El recuento normal de plaquetas es de 150 000 a 450 000/ml. Cuando disminuye el recuento de plaquetas se estimula el número, tamaño y ploidía de los megacariocitos, que liberan más plaquetas a la circulación. Este proceso está regulado por la unión de la trombopoyetina (TPO) a su receptor megacariocítico, un protooncogén denominado c-mpl. La TPO, llamada también ligando del c-mpl, se secreta continuamente en bajas concentraciones y se une con firmeza a las plaquetas circulantes. La reducción del número de plaquetas aumenta la concentración de TPO libre y de esta forma estimula la formación de megacariocitos y plaquetas. (2)

El recuento de plaquetas varía durante el ciclo menstrual, se eleva después de la ovulación y desciende al comenzar la menstruación. También está influido por el estado nutricional del paciente y puede disminuir en las carencias graves de hierro, ácido fólico y vitamina B12. Las plaquetas son reactantes de fase aguda, y los pacientes con procesos inflamatorios, tumores, hemorragias y carencias leves de hierro pueden tener recuentos de

plaquetas elevados, un proceso benigno denominado trombocitosis secundaria o reactiva. Las citocinas interleucina (IL)-3, IL-6 e IL-11 pueden estimular la formación de plaquetas en los procesos inflamatorios agudos. En estas condiciones, el recuento plaquetario suele ser  $<1\ 000\ 000/\text{ml}$ . En cambio, el aumento del recuento de plaquetas que es característico de procesos mieloproliferativos, como la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica, la metaplasia mieloide y la trombocitosis esencial, lo mismo pueden cursar con hemorragias graves así como la presencia de trombosis. En estos pacientes, la producción descontrolada de las plaquetas es secundaria a un trastorno clonal de las células madres que afecta a todos los progenitores de la médula ósea. (2)

Las plaquetas ayudan a mantener la circulación sanguínea controlando la hemorragia después de un daño en la pared de los vasos sanguíneos por disrupción física o bioquímica del endotelio, mediante la liberación de citoquinas proangiogénicas y factores de crecimiento (tropógenos). En pacientes con trombocitopenia menores de  $20\,000/\text{ml}$  se produce una separación molecular de las uniones intercelulares endoteliales, con extravasación venular poscapilar. (3)

### **Antígenos de las plaquetas**

Antígenos compartidos con otros tejidos

**Antígenos ABH:** Pueden ser intrínsecos de la membrana o absorbidos desde el plasma, su concentración en la membrana es variable, se asocian a la transfusión de plaquetas en receptores “O” además de presencia de otros antígenos eritrocitarios.

### **Antígenos HLA clase I:**

Las plaquetas son la mayor fuente de antígenos HLA clase I en la sangre. Todos los anticuerpos anti-HLA son inmunes. La aloinmunización HLA por plaquetas es muy variable y multifactorial. Las plaquetas carecen de los antígenos HLA clase II que son los importantes para la sensibilización primaria. La refractariedad aloinmune está relacionada a la sensibilización HLA. Aloantígenos específicos de las plaquetas: Antígenos “específicos” o exclusivos de las plaquetas. Hasta ahora se han identificado 22 aloantígenos específicos. Están conformadas por cinco glicoproteínas que son polimórficas para antígenos plaquetarios: glucoproteína (GP) Ia, Ib (alfa y beta), IIb, IIIa y CD109. Raros casos de individuos que carecen de la GP IV pueden sensibilizarse a este antígeno.

La refractariedad plaquetaria inmune no tiene ninguna relación con antígenos específicos de plaquetas.

Son ejemplo de síndromes auto y aloinmunes asociados a antígenos específicos de plaquetas: la Purpura trombocitopénica autoinmune (PTI), Purpura post-transfusional (PPT), Trombocitopenia neonatal aloinmune, Anticuerpos plaquetarios inducidos por drogas y la Púrpura trombocitopenia autoinmune. El soporte endotelial (rol hemostático) es de 7100 plaquetas/ml/día. Las Plaquetas requeridas para el soporte endotelial en un individuo de 70 kg, con una volemia de 5 litros, requiere  $7.1 \times 10^9/L/día$ . Entonces:  $7.1 \times 10^9 \times 5 = 3.6 \times 10^{10}$  plaquetas/día.

Teniendo en cuenta el secuestro esplénico normal, el requerimiento sería 1/3 superior,  $4.8 \times 10^{10}$  plaquetas/día. Un concentrado plaquetario (CP) contiene en promedio:  $8.3 \times 10^{10}$ . La respuesta es mejor si se administran CP ABO compatibles y de menos de 48 horas de obtenidas. (16)

### **Trombocitopenia.**

La trombocitopenia puede aparecer por tres mecanismos: menor producción en la médula ósea, aumento del secuestro esplénico o destrucción acelerada de las plaquetas.

Con el fin de determinar la etiología de la trombocitopenia en cada paciente hay que hacer un examen cuidadoso del frotis de sangre periférica, un estudio de la morfología de la médula obtenida por aspiración o por biopsia, y un cálculo del tamaño del bazo por palpación a la cabecera del paciente complementado si es preciso por ecografía o por tomografía computadorizada. De vez en cuando se encuentra a un paciente con "seudotrombocitopenia", un proceso benigno en el que las plaquetas se aglutinan o se adhieren a los leucocitos cuando se utiliza ácido etilendiaminotetraacético) o EDTA como anticoagulante para recoger la sangre. Se trata de un artefacto de laboratorio y el verdadero recuento de plaquetas in vivo es normal. (2)

### **Disminución de la producción.**

Los procesos que alteran las células madre o que impiden su proliferación con frecuencia causan trombocitopenia. Esos procesos suelen afectar a muchas líneas hematopoyéticas, de modo que la trombocitopenia se acompaña de grados variables de anemia y leucopenia.

El diagnóstico de un defecto de la producción de las plaquetas se establece fácilmente mediante un examen de la médula ósea obtenida por aspiración o biopsia, donde debe observarse un número escaso de megacariocitos. Las causas más frecuentes de menor producción de plaquetas son la aplasia medular, la fibrosis medular o la infiltración de la médula por células malignas, procesos todos ellos que ocasionan alteraciones medulares muy características. En ocasiones, la trombocitopenia es el primer dato de laboratorio de estos trastornos.

Los fármacos citotóxicos deterioran la proliferación y maduración de los megacariocitos y, a menudo, ocasionan trombocitopenia. También existen procesos infrecuentes de la médula ósea, como la hipoplasia amegacariocítica congénita y la trombocitopenia con ausencia del radio (síndrome TAR) donde existe una disminución selectiva de la producción de megacariocitos. (2)

### **Secuestro esplénico.**

Puesto que normalmente un tercio de la masa de las plaquetas está secuestrada en el bazo, la esplenectomía aumentará un 30% el número de plaquetas. La trombocitosis postesplenectomía es un proceso benigno que desaparece espontáneamente y que no necesita tratamiento específico. En cambio, cuando el bazo aumenta de tamaño se acentúa el secuestro de las plaquetas y entonces su número disminuye. Las causas más frecuentes de esplenomegalia son la hipertensión portal secundaria a las hepatopatías y la infiltración esplénica por células tumorales en los procesos mieloproliferativos o linfoproliferativos. La esplenomegalia como hecho aislado es rara, y en la mayoría de los pacientes se acompaña de las otras manifestaciones clínicas del proceso subyacente.

Muchos pacientes con leucemia, linfoma o síndrome mieloproliferativo tienen a la vez infiltración medular y esplenomegalia, y la trombocitopenia se debe por un lado a la menor producción por la médula ósea y, por otro, al secuestro de las plaquetas en el bazo. (2)

### **Destrucción acelerada.**

La existencia de vasos anormales, los trombos intravasculares de fibrina y las prótesis vasculares pueden abreviar la supervivencia de las plaquetas y dar lugar a una trombocitopenia no inmunológica. Por ejemplo, es frecuente que aparezca trombocitopenia en los pacientes con vasculitis, en el síndrome hemolítico-urémico, en la púrpura



trombótica trombocitopénica o como una manifestación más de la coagulación intravascular diseminada. Además, las plaquetas recubiertas por anticuerpos, por inmunocomplejos, o por el complemento se eliminan rápidamente por los fagocitos mononucleares del bazo u otros órganos, provocando una trombocitopenia inmunológica. Las causas más frecuentes de trombocitopenia inmunológica son las infecciones víricas y bacterianas, los fármacos y un proceso autoinmunitario crónico denominado púrpura trombocitopénica idiopática.

Los pacientes con trombocitopenia inmunológica no suelen tener esplenomegalia y tienen un número mayor de megacariocitos en la médula ósea. (2)

### **Trombocitopenia inducida por los fármacos.**

Existen numerosos fármacos de uso habitual que pueden causar trombocitopenia. Los agentes quimioterápicos pueden disminuir la producción de megacariocitos (especialmente el carboplatino, agentes alquilantes, antraciclinas, y antimetabolitos).

Del mismo modo, el consumo de grandes cantidades de alcohol tiene un efecto mielosupresor que da lugar a trombocitopenia transitoria, especialmente en las personas con ingestas frecuentes de licor. Los diuréticos tiazídicos reducen la producción de megacariocitos y producen a veces trombocitopenia leve (50 000 a 100 000/ml) que puede persistir durante meses después de suspender el fármaco. Menos frecuentemente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden producir plaquetopenia. Otras causas frecuentes de trombocitopenia por fármacos son el empleo de antibióticos como las sulfamidas, penicilinas y cefalosporinas. (2)

La mayor parte de los fármacos causan trombocitopenia al inducir una reacción inmunitaria donde las plaquetas actúan como "espectador inocente". Las plaquetas resultan lesionadas al activarse el complemento una vez que se han formado los complejos fármaco-anticuerpo. Las pruebas actuales de laboratorio son capaces de identificar al agente causal en un 10% de los pacientes con signos clínicos de trombocitopenia inducida por fármacos. La mejor prueba de una etiología inducida por los fármacos es comprobar un ascenso rápido de la cifra de plaquetas al interrumpir la toma del fármaco sospechoso. Los pacientes con destrucción de las plaquetas inducida por los fármacos pueden tener también

un aumento secundario del número de megacariocitos sin ninguna otra anomalía de la médula. (2)

Aunque la mayoría de los pacientes se recupera en siete a 10 días y no necesita tratamiento, algún que otro enfermo con recuentos de plaquetas por debajo de 10 000 a 20 000/l presenta hemorragias graves y puede necesitar temporalmente un tratamiento de sostén con glucocorticoides, plasmaféresis o transfusión de plaquetas mientras se espera que se produzca una elevación de sus plaquetas. Cuando un paciente se ha recuperado de una trombocitopenia inmunológica inducida por fármacos, hay que aconsejarle que evite el fármaco nocivo en el futuro, ya que bastan cantidades mínimas del mismo para que se pongan en marcha las reacciones inmunitarias. Algunos fármacos, como la fenitoína, provocan trombocitopenias prolongadas porque se eliminan con bastante lentitud de sus depósitos corporales. (2)

La heparina es una causa frecuente de trombocitopenia en los pacientes hospitalizados. Se calcula que entre un 10 y 15% de los pacientes tratados con heparina con dosis terapéuticas presenta trombocitopenia, y en ocasiones pueden sufrir hemorragias importantes o una agregación intravascular de las plaquetas con trombosis paradójicas. La trombosis inducida por la heparina (TIH), llamada a veces "síndrome del coágulo blanco", puede ser mortal, salvo que se diagnostique inmediatamente. La heparina puede causar trombocitopenia leve al aglutinar de manera directa las plaquetas (TIH I).

La forma más grave (TIH II) es consecuencia de una reacción inmunitaria. El antígeno nocivo es un complejo formado de la heparina y el factor plaquetario 4, que es una proteína neutralizante de la heparina proveniente de las plaquetas. La THI de tipo II es particularmente grave, porque los complejos de heparina-anticuerpo PF-4 se ligan al receptor Fc plaquetario e inducen la activación y la expresión plaquetaria. Suele detectarse el síndrome por una disminución del recuento de plaquetas del 50% o más, respecto al nivel preheparina, que se produce de 5 a 14 días después de empezar con la heparina. Ante el recuento plaquetario en descenso, no es suficiente interrumpir la heparina; también se debe administrar otro anticoagulante. Fármacos aceptables en esta situación son lepirudina 0.15 mg/kg por hora, argatrobán 2 g/kg por minuto o bivalirudina 0.15 mg/kg por hora. Las heparinas de bajo peso molecular han reducido la incidencia de la TIH; son antitrombóticos eficaces y menos inmunógenas. Por desgracia, del 80 al 90% de los

anticuerpos generados contra las heparinas no fraccionadas convencionales presentan reacción cruzada con las heparinas de bajo peso molecular, de manera que no se pueden usar estos productos en el contexto de una TIH. (2)

### **Transfusión de plaquetas**

Las transfusiones de plaquetas se utilizan en la práctica clínica moderna para prevenir y tratar la hemorragia en los pacientes trombocitopénicos, y como profilaxis en pacientes que presentan riesgos de hemorragias, tales como hemorragias inducidas por quimioterapia, tumores cerebrales y anomalías de la coagulación. La disponibilidad inmediata de los concentrados plaquetarios ha significado un aporte fundamental al permitir el desarrollo de regímenes de tratamiento intensivo para las neoplasias hematológicas y de otro tipo. (4)

La primera demostración de la efectividad de las transfusiones de plaquetas la realizó Duke en 1910, pero hasta los años sesenta y setenta se convirtieron en el tratamiento estándar para pacientes trombocitopénicos con hemorragia e insuficiencia de la médula ósea. (5)

El empleo de esquemas de quimioterapia más agresivos y de trasplantes de médula ósea y de células madre hematopoyéticas, se han asociado a mayor empleo de transfusiones de plaquetas. Clichter y Harker demostraron la relación entre trombocitopenia y hemorragia al cuantificar hemorragias gastrointestinales midiendo las pérdidas hemáticas con agentes radiactivos especialmente cuando los valores de plaquetas eran menores de  $5 \cdot 10^3/l$  (6)

El uso sistemático de transfusiones de plaquetas -a partir de los años setenta- dio lugar a una baja mortalidad por hemorragia (menos del 1% de los pacientes) en los pacientes con neoplasias hematológicas como la leucemia aguda. Sin embargo, el uso generalizado de un recuento plaquetario límite de  $20 \times 10^9/l$  para la transfusión profiláctica de plaquetas ha provocado una mayor demanda de concentrados plaquetarios. (2)

La trombocitopenia es un factor de riesgo para las hemorragias, y se ha comprobado que la transfusión de plaquetas disminuye la incidencia de hemorragias. El umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas es de 10 000 células/l. En los pacientes sin fiebre ni Infecciones, 5000 plaquetas/l son suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Sin embargo, cuando hay que realizar técnicas invasoras se acepta habitualmente un umbral mínimo de 50000/ $\mu l$ . (2)

**Respuesta esperable a la transfusión de las plaquetas:**

Cada CP de donante múltiple: 7000 - 10000/mm<sup>3</sup>

Cada CP aféresis: 300000 - 600000/mm<sup>3</sup>

Transfusión de CP en neonatos y pacientes pediátricos: 50000-100000/mm<sup>3</sup>

**Preparación de los concentrados plaquetarios**

La mayoría de la sangre donada se separa en sus componentes: concentrados de eritrocitos, plaquetas y plasma fresco congelado o crioprecipitado. Por centrifugación lenta (2800 rpm 12 minutos) de la sangre entera se obtienen dos productos: concentrados de eritrocitos y plasma enriquecido en plaquetas. A continuación, el plasma enriquecido en plaquetas se centrifuga a gran velocidad (3000 rpm x 7 minutos) para obtener una unidad de plaquetas de donante aleatorio (random donor, RD) y una unidad de plasma fresco congelado. (2)

La sangre es colectada en un sistema cerrado, estéril y apirogénico que posibilita la separación de los componentes sanguíneos, se colecta en la bolsa primaria y solo después de la separación es hecha la separación a las bolsas satélites correspondientes, con soluciones anticoagulantes preservadoras, CPDA-1 (Ácido cítrico, Citrato de sodio, Fosfato de sodio y Adenina), que ejercen la función de prevenir la coagulación y mantener la función celular, que contienen gran cantidad de glucosa como material energético y citrato de sodio que previene coagulación. Las plaquetas obtenidas de donante único son  $>5,5 \times 10^{10}$  plaq / mm<sup>3</sup> en 50 a 70 ml de plasma.

La técnica de recolección Buffy Coat es un método estandarizado para la recuperación del 80% de plaquetas y leucocitos. Pueden procesarse dentro de las 24 horas de extraídas. Durante la primera centrifugación se emplean 3000 rpm x 12 minutos. Las plaquetas toman contacto con los glóbulos rojos (activación). La segunda centrifugación se hace con pools de 4-5 bolsas de Buffy Coat a 288 rpm x 3 minutos. Es posible obtener una dosis reproducible de  $300 \times 10^9$  con menos de  $5 \times 10^6$  leucocitos.

Las técnicas de aféresis se emplean para recoger muchas unidades de plaquetas de un solo donante. Estas plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante (single donor apheresis platelets, SDAP) equivalen como mínimo a seis unidades de RD y suelen estar menos contaminadas por los leucocitos que las plaquetas de donante aleatorio. Las plaquetas obtenidas por aféresis:  $> 3 \times 10^{11}$  plaq / mm<sup>3</sup> en 200-400 ml de plasma (2, 7, 8)

En el Banco de Sangre, las plaquetas sufren una serie de cambios físicos, metabólicos y fisiológicos que se denominan “lesión plaquetaria por almacenamiento” (LPA), que depende de varios factores: métodos de preparación del concentrado, tipo de bolsa utilizada, concentración de plaquetas, número de leucocitos presentes en la unidad y acumulación de citoquinas. Todos ellos podrían producir activación plaquetaria y así afectar la calidad del producto, lo cual se reflejaría en una menor sobrevivencia de las plaquetas transfundidas. (8)

La LPA se produce a diferentes niveles. En el medio extracelular se produce disminución del pH, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento del Factor Plaquetario 4, aumento de la Beta-Tromboglobulina. A nivel intracelular encontramos una disminución del adenosín trifosfato (ATP) y de los marcadores mitocondriales. (8)

Los cambios morfológicos son el mejor indicador de la capacidad de las plaquetas para permanecer en la circulación. En un principio mantienen su forma discoide. A los 5-7 días de almacenamiento, toman una forma esférica, con centralización de los gránulos densos. La activación plaquetaria se produce en respuesta a la exposición a superficies extrañas y a trauma mecánico. La formación de agregados se dan por cambios en la conformación del complejo glicoproteico IIb/IIIa, la cantidad disponibles para la interacción con fibrinógeno y factor Von Willebrand (VW), cambios citoesqueléticos, clusters de receptores en las plaquetas activadas. (8) Las plaquetas en reposo contienen 50,000 copias de GP IIb/IIIa en su membrana superficial, con 30,000 en la membrana interna. La cantidad de este receptor que se expresa una vez activada la plaqueta, varía de acuerdo a la naturaleza del estímulo. (8)

#### **Factores que influyen en la calidad de las plaquetas al momento de la recolección:**

- Composición de la solución anticoagulante/persevante
- Flujo de extracción
- Centrifugación
- Reposo previo al almacenamiento
- Plasma Rico en Plaquetas (PRP)
- Recolección por Buffy Coat o por aféresis

**Las condiciones de almacenamiento influirán en el efecto final de los CP:**

- Contenido celular (plaquetas, glóbulos rojos, leucocitos)
- Volumen y composición del medio.
- Tiempo y temperatura de almacenamiento  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Tipo de agitación (65 a 75 rpm / desplazamiento 3.6 a 4 cm)

Los leucocitos residuales compiten con las plaquetas por nutrientes del medio. Los componentes plaquetarios requieren de agitación continua para prevenir el deterioro plaquetario, ya que la agitación favorece el intercambio gaseoso contribuyendo a mantener el pH adecuado, elemento indispensable para mantener su viabilidad. Niveles de pH menores de 6.24 se asocian con niveles bajos de oxígeno. La agitación de las plaquetas facilita la transferencia de oxígeno y metabolismo aeróbico a través de las mitocondrias plaquetarias. (9)

En ausencia de agitación continua, las plaquetas incrementan la glicólisis, desciende el pH, a pesar de una adecuada oxigenación de la bolsa de almacenamiento. Si se reinicia la agitación se recuperan los niveles de glicólisis a los niveles basales, no disminuyen los niveles de ácido láctico acumulado, pero se mejoran por salida de  $\text{CO}_2$  por acción pasiva desde la bolsa. (10)

Las plaquetas se administran a partir de los fondos comunes recogidos de cinco a ocho RD o bien de las SDAP de un solo donante. En los pacientes sin sensibilizar que no presentan un consumo aumentado de plaquetas [esplenomegalia, fiebre, coagulación intravascular diseminada] se reúnen y transfunden 6 a 8 CP de RD (cada unidad por 10 kg de peso corporal), pudiéndose prever que cada unidad eleve la cifra de plaquetas en 5000 a 10 000/l. (2)

La transfusión de plaquetas conlleva también riesgos y costos. Esto tiene implicaciones éticas y debe plantearse la seguridad del paciente de acuerdo a la relación costo – beneficio. La exposición a los antígenos HLA clase I y HLA clase II de los leucocitos alogénicos puede llevar a la producción de anticuerpos contra los HLA clase I, pudiendo aloimmunizar a los pacientes y volverlos refractarios a las transfusiones de CP, por la destrucción de las plaquetas por estos anticuerpos. (11)

La contaminación bacteriana es actualmente la más frecuente complicación de la terapia transfusional (1 en 1000 a 3000 CP contaminados al momento de la transfusión).

Entre el 2001 y el 2003, un promedio anual de 11.7 muertes por sepsis bacteriana se reportaron en los Estados Unidos por la Agencia Federal de Medicamentos (FDA).

Entre el 2004 y el 2005 se reportaron 7.5 muertes anuales, un descenso atribuible en parte a los tamizajes obligatorios de las unidades plaquetarias para bacterias que comenzaron en el 2004. (11, 12)

Una variedad de reacciones inmunológicas pueden también asociarse a la transfusión de CP. Reacciones febril por la exposición a citoquinas o bacterias en los productos plaquetarios. Reacciones alérgicas atribuidas a incompatibilidad de las proteínas del plasma.

Daño pulmonar agudo relacionado a la transfusión puede ocurrir cada 5000 transfusiones de CP y es la principal causa de morbilidad y mortalidad postransfusional cada año en los Estados Unidos de Norteamérica. Esto se debe a una reacción entre los leucocitos del donante y del paciente. (12)

El riesgo de sepsis relacionada a transfusión de plaquetas se estima en 1 en 12000, pero puede ser mayor cuando las plaquetas son preparadas en pool de múltiples donantes aleatorios que cuando son obtenidas por aféresis a partir de un solo donante. Debido a que el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano se relaciona con el tiempo de almacenamiento, las plaquetas son almacenadas a 20 – 22°C no más de 5 días. (13)

En orden descendientes los microorganismos más comúnmente implicados con muertes por infecciones bacterianas en los CP son: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, y *Staphylococcus Epidermidis* (13)

La presentación clínica de la sepsis relacionada con plaquetas es más variable que los pacientes infectados por transfusiones de paquetes globulares contaminadas con bacterias y puede presentarse desde fiebre leve (indistinguible de fiebre, reacciones transfusionales no hemolíticas) hasta sepsis aguda, hipotensión y muerte. La sepsis relacionada con la transfusión de CP no suele ser reconocida, en parte porque los microorganismos encontrados son frecuentemente los mismos que se asocian a sepsis por infección de catéteres. La mortalidad global por sepsis asociada a plaquetas es del 26%. Existen

pruebas, métodos y dispositivos para identificar y tratar la contaminación bacteriana de los hemocomponentes aunque no son ampliamente aceptados hasta la fecha.

Se plantea el uso de dispositivos ultravioletas y psoralenos para producir componentes estériles y no inmunogénicos. En cualquier paciente que presenta fiebre en las primeras 6 horas de transfusión de plaquetas, sin otra causa que la justifique, se debe considerar la posibilidad de contaminación bacteriana y las unidades plaquetarias deben ser examinadas y considerar el empleo de antibioticoterapia empírica. (13)

La inactivación de virus en una unidad de plaquetas sin afectar la viabilidad y propiedad hemostáticas de este hemocomponente plantea un formidable desafío. El uso de derivados de los psoralenos seguido de exposición a rayos ultravioleta A ha sido intensamente investigado y puede en gran medida reducir los niveles de virus de hepatitis y VIH. Con el objetivo de limitar el daño a las plaquetas por la radiación, el proceso se debe hacer en ausencia de oxígeno o en presencia de agentes que remuevan los compuestos reactivos intermedios lesivos. Igualmente se debe disminuir la proporción de plasma en que se suspenden las plaquetas (menos del 15%) para prevenir la infección de virus que se escapen a la inactivación. Este tratamiento parece también reducir o eliminar la inmunomodulación asociada a los linfocitos. Esta medida terapéutica está en etapa experimental y aun no se conocen los efectos tóxicos de la inactivación viral y efectos fotorreactivos o efectos potencialmente carcinogénicos o teratogénicos. (14)

Los pacientes que han recibido muchas transfusiones pueden estar aloinmunizados frente a muchos antígenos leucocitarios humanos (human leukocyte antigen, HLA) y específicos de las plaquetas y no presentan, o lo hacen poco, un aumento del recuento de plaquetas tras la transfusión. Cuando se prevé que un paciente va a necesitar numerosas transfusiones es preferible utilizar SDAP y componentes sanguíneos con pocos leucocitos para disminuir el riesgo de aloinmunización. (2)

Las plaquetas se caracterizan por un consumo muy extenso de oxígeno, es 6 veces más rápido que en las células musculares en reposo. La fuente de energía es la glucosa que se obtiene a partir del glucógeno y la vía fundamental es la glicolisis anaerobia, que convierte la glucosa en lactato e iones de hidrógeno, los cuales son captados por el acetato, que entra a las mitocondrias para su oxidación en el ciclo de Krebs, lo que propicia la síntesis de ATP por la fosforilación oxidativa y la estabilización del pH celular. Incorporan a su



interior (por un mecanismo independiente de energía) fragmentos de membrana que contienen GP IIb/IIIa y también fibrinógeno, y (por un mecanismo dependiente de energía), fragmentos de membrana que contienen GP Ib., esto permite la regeneración de los receptores de membrana. (15)

En las últimas dos décadas se han producido progresos notables en el conocimiento de los factores que afectan la conservación de las plaquetas en forma de concentrados. Es así como se han definido y estandarizado condiciones físicas, tales como:

- a) Fuerza centrífuga durante la preparación.
- b) Temperatura de almacenamiento.
- c) Recuento de plaquetas en el concentrado.
- d) Permeabilidad de la bolsa a los gases.

La temperatura de almacenamiento es uno de los factores que más está incide negativamente sobre la calidad de los CP que se conservan en los Bancos de Sangre. Se ha demostrado que para evitar cambios en la morfología, viabilidad y función de las plaquetas estas deben almacenarse y transportarse a 20°C-22°C. (15)

En los Estados Unidos la FDA requiere valores de pH > 6,0 en todas las unidades de plaquetas chequeadas en el control de calidad al final de la conservación.

La forma discoide de las plaquetas contenidas en un CP refleja un resplandor opalescente (torbellino óptico) cuando se observa en contra de una luz.

El torbellino se visualiza mediante una fuente luminosa al comprimir suavemente las paredes de la bolsa y fue graduado subjetivamente por dos observadores, de acuerdo con la siguiente escala: (15)

- 0 = Sin torbellino.
- 1 = Torbellino difícil de visualizar.
- 2 = Torbellino fácilmente visualizado.
- 3 = Torbellino intenso y constante.

#### **Factores relacionados con respuesta a transfusión del cp (16,17)**

1. Factores relacionados con la calidad del CP
  - Bajo estado de activación
  - Alta tendencia a la activación
  - Ausencia de marcadores de destrucción plaquetaria

## 2. Factores relacionados con la situación clínica del paciente

- Recuento basal de plaquetas
- Circunstancias que aceleran la destrucción y/o consumo plaquetario
- Sangrado activo
- Esplenomegalia
- Microangiopatías (síndrome urémico – hemolítico)
- Fiebre
- Sepsis
- Coagulación intravascular diseminada
- Drogas antiagregantes
- Anfotericina
- Heparina

### **Recomendaciones para el uso de concentrado de plaquetas**

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 (por Ej. Trombocitopenia inducida por heparina, síndrome urémico - hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica). (16)

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 de los siguientes parámetros:

1. Estado clínico del paciente
2. Producción, destrucción o disfuncionalidad plaquetaria
3. Recuento de plaquetas en el momento de la indicación
4. Tratamientos farmacológicos concomitantes
5. Estado de su hemostasia
6. Respuesta previa a la transfusión de CP
7. Procedimientos invasivos a realizar
8. Selección del componente según ABO y Rh (respetado tanto como sea posible).

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. (16)

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 ( $>1:64$ ) 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. (16)

La transfusión de concentrados de plaquetas ABO no idénticos debe ser considerado como causa de refractariedad plaquetaria. Las plaquetas expresan antígenos ABO en un gran número de glicoproteínas y glicolípidos, el grado de expresión de estos antígenos es heterogéneo y está determinado por respuestas genéticas individuales. La importancia de la compatibilidad ABO y la transfusión de plaquetas ha sido debatida por más de 50 años. Desde los primeros estudios de Richard Aster se ha reconocido que la transfusión de plaquetas ABO incompatibles puede asociarse a disminución de las plaquetas postransfusión (1965). En los últimos 10 a 15 años se ha discutido a cerca de la incompatibilidad menor de la transfusión de plaquetas y su asociación con reacciones hemolíticas transfusionales, enfermedad venooclusiva, e incremento de la morbilidad en los trasplantes alogénicos. Esta respuesta es altamente variable y está influenciada por factores del donante y del receptor. Los factores asociados al receptor son tipo ABO, sexo y paridad, títulos de isohemaglutinación y uso de fármacos inmunodepresivos.

Los factores asociados al donante incluyen tipo ABO (A1, A2, B), activación plaquetaria, y tiempo de almacenamiento. Todo esto puede además dar como resultado aloinmunización HLA e incompatibilidad de trasplantes alogénicos. La mayoría de los servicios de medicina transfusional tienen políticas de transfundir concentrados de plaquetas ABO idénticos o plaquetas plasmacompatibles especialmente en pacientes que requieren apoyo transfusional por largos periodos (16,18)

La transfusión de plaquetas se realiza de acuerdo a indicaciones profilácticas o terapéuticas y considerando el contexto clínico, la necesidad de transfusión absoluta o relativa. Basamos estas indicaciones con las guías argentinas de uso apropiado de la sangre y hemocomponentes. (16)

### **Transfusión de CP en pacientes con insuficiencia medular**

Pacientes estables con insuficiencia medular. Recuentos de plaquetas  $<5 \times 10^9/l$  proveen de integridad y funcionalidad vascular necesaria para prevenir una hemorragia. Un umbral de plaquetas de  $<10 \times 10^9/l$  es apropiado para considerar la transfusión profiláctica de plaquetas. Algunos autores sostienen que el sangrado espontáneo rara vez se produce cuando el recuento está entre  $<10 \times 10^9/l$  y  $5 \times 10^9/l$  (16)

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  $10 \times 10^9/L$ . (16) Pacientes con cierto tipo de tumores se beneficiarían al recibir transfusiones con umbrales superiores a  $20 \times 10^9/l$ . En pacientes con cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los localizados en SNC y tumores ginecológicos, melanoma, e vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de  $20 \times 10^9/l$ . (16)

### **Transfusión de CP en pacientes sometidos a procedimientos invasores (16)**

<b>Intervención</b>	<b>Umbral de plaquetas Sugerido</b>	<b>Grado de Recomendación</b>
Neurocirugía	$\geq 100 \times 10^9/L$	1 C
Biopsia hepática	$\geq 50 \times 10^9/L$	2 B
Bypass cardiopulmonar	$\geq 50 \times 10^9/L$	1 A
Cirugía mayor en ptes con leucemia	$\geq 50 \times 10^9/L$	1 C
Endoscopía digestiva	$\geq 40 \times 10^9/L$	1 C
Colocación de catéter central	$\geq 40 \times 10^9/L$	1 B
Broncoscopía y lavado broncoalveolar	$\geq 30 \times 10^9/L$	1 B
Biopsia Hepática por vía transyugular	$\geq 30 \times 10^9/L$	1 B
Punción lumbar LMA y otras	$\geq 25 \times 10^9/L$	1 C
Punción lumbar LLA	$\geq 10 \times 10^9/L$	1 B

Cuando se efectúa una transfusión de plaquetas previo todo procedimiento es crítica la realización del recuento postransfusional, con el fin de verificar si se ha alcanzado el valor esperable. 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. (16)

### **Pérdida aguda de sangre**

Las recomendaciones basadas en consenso de expertos establecen que en pacientes con sangrado activo debería mantenerse un recuento de plaquetas de  $50 \times 10^9/l$ . Si el daño incluye al politraumatismo o al traumatismo craneoencefálico sugieren mantener un recuento de plaquetas por encima de  $75 \times 10^9/l$  (16)

### **Transfusión de CP por destrucción plaquetaria de origen inmunológico**

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 de tratamiento médico, no transfusional, a excepción de pacientes que presenten hemorragia de SNC, fondo de ojo o gastrointestinal activa. (16)

### **Transfusión de CP en pacientes con consumo /secuestro plaquetario**

La indicación transfusional y su dosis debe ser evaluada por el médico hematólogo, en base a estudios de laboratorio que precedan a la indicación. 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 (16)

### **Transfusión de CP en pacientes neonatos**

Los recién nacidos sanos tienen un recuento de plaquetas superior a  $150 \times 10^9/l$ . La trombocitopenia es desarrollada en casi el 25% de los recién nacidos admitidos en UCI y en el 50% de los recién nacidos pretérmino. La trombocitopenia neonatal representa un factor de riesgo de hemorragia severa (particularmente intracraneal) mortalidad y complicaciones relacionadas con el desarrollo neurológico. (16) Los neonatos pretérminos

clínicamente estables toleran sin complicaciones, recuentos de plaquetas entre 30-50 x 10<sup>9</sup>/l. (16)

En respuesta a la ausencia de evidencia científica, han sido desarrollados varios consensos de expertos y general hay acuerdo en indicar una transfusión de plaquetas: Cuando el recuento es igual o inferior a 20 x 10<sup>9</sup>/l en neonatos (de término o prematuros) clínicamente estables En neonatos con compromiso clínico severo con o sin presencia de sangrado activo cuando el recuento es igual o inferior a 50 x 10<sup>9</sup>/l. (16)

Paciente clínicamente estable (de término o pretérmino), sin signos de sangrado activo, transfundir si las plaquetas son menos de 20 x 10<sup>9</sup>/l. Paciente clínicamente comprometido (de término o pre término), sin signos de sangrado activo, transfundir si las plaquetas son menos de 50 x 10<sup>9</sup>/l. Paciente con sangrado activo transfundir si las plaquetas son ≤100 x 10<sup>9</sup>/l.

Paciente sometido a un procedimiento quirúrgico 50 x 10<sup>9</sup>/l (excepto neurocirugías y bypass cardiopulmonar transfundir si las plaquetas son ≤100 x 10<sup>9</sup>/l).

### **Transfusión de CP en pacientes con disfunción plaquetaria**

- Secundaria a drogas antiplaquetarias (aspirina, clopidogrel, etc).
- Secundaria a enfermedades congénitas (Enfermedad de Glanzmann).
- Secundaria a uremia.
- Purpura post-transfusional.

Disminución del número de plaquetas después de la transfusión de cualquier hemocomponente. La trombocitopenia aguda ocurre aproximadamente una semana después de la transfusión. Incidencia de solo 200 casos reportados hasta la fecha a nivel mundial, principalmente individuos de raza blanca y multíparas sensibilizadas por embarazos previos, 68% de los casos en personas que no poseen el antígeno(ag) plaquetario hpa-1a (2% de la población). Otras especificidades han sido descritas, pero todas están dirigidas a las GP IIb/IIIa. Alta mortalidad: 10%-15%. El mecanismo de destrucción de plaquetas es por depósito de complejos ag-ac, adquisición del ag o reactividad cruzada.

La destrucción es tanto para las plaquetas transfundidas como para las autólogas.

Manifestaciones clínicas: púrpura, sangrado intracraneal, curso autolimitado (~21 días).

Tratamiento: esteroides, inmunoglobulinas intravenosas, en último caso administración de plaquetas. Para futuras transfusiones se recomiendan Glóbulos rojos lavados o que sean HPA-1<sup>a</sup> negativo.

### **Trombocitopenia neonatal aloinmune**

Es el equivalente a la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) y ocurre en 1 de 2000 a 3000 nacimientos vivos. A diferencia de la EHRN la mayoría (>60%) ocurre en el primer embarazo. En la raza blanca el anticuerpo específico más frecuentemente involucrado es el anti HPA-1<sup>a</sup>. Hay un elevado riesgo de hemorragia intracraneal en el recién nacido (RN) y por lo tanto el tratamiento debe ser de urgencia.

El uso de la Inmunoglobulina en el RN es la primera opción terapéutica. La AABB (Asociación Americana de Bancos de Sangre) recomienda que cuando se usan plaquetas maternas como tratamiento, el plasma sea removido y el producto irradiado. La recurrencia en embarazos sucesivos es del 90%. El anticuerpo es detectado cruzando el suero de la madre con las plaquetas del padre.

### **Anticuerpos plaquetarios inducidos por drogas**

Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes de drogas. Las drogas más a menudo implicadas incluyen a la quinidina, sulfas, heparina y el oro coloidal. Desde el punto de vista serológico son indistinguibles de otros autoanticuerpos plaquetarios. Clínicamente, a diferencia del PTI, la trombocitopenia es transitoria y reversible al suspender la droga. Los anticuerpos droga-dependientes son dirigidos a neoantígenos formados al combinarse la droga con las plaquetas y solo reaccionan en la presencia de las drogas.

**Drogas que producen anticuerpos Droga-dependientes detectables por citometría de flujo:**

Abciximab	Heparina	Ranitidina	Acetaminofén
Ibuprofeno	Rifampicina	Carbamacepina	Levofloxacin
Sulfametoxazol	Ceftazidima	Loracarbef	Sulfisoxazol
Ceftizoxima	Naproxen	Suramina	Ceftriaxona
Orbofiban	Tirofiban	Ciprofloxacina	Oxaliplatina
Trimetoprima	Eptifibatida	Fenitoina	Vancomicina
Esomeprazol	Propoxifeno	Xemilofiban	Fentanil
Quinidina	Fexofenadina	Quinina	

**Púrpura trombocitopénica autoinmune**

Desorden mediado inmunológicamente, con antecedentes de infección viral, pacientes infectados con VIH. Se produce por remoción de plaquetas de la circulación, a través de sistema retículoendotelial. El estudio de la médula ósea es normal o presenta elevado número de megacariocitos. No se sabe si los autoanticuerpos actúan contra glicoproteínas plaquetarias o si forman inmunocomplejos. Esta categoría no incluye a trombocitopenias inducidas por drogas (heparina por ejemplo). En ausencia de sangrado significativo la transfusión de CP no está indicada. El tratamiento de elección es prednisona 1-2 mg/kg/día. Pacientes con alto riesgo de sangrado o que serán sometidos a un procedimiento invasivo pueden ser tratados con Inmunoglobulina intravenosa y en situaciones de sangrado agudo se puede transfundir plaquetas siguiendo las siguientes recomendaciones:

- Seleccionar CP con menos de 48 horas de extraídas.
- Seleccionar CP de plaquetas ABO compatibles para la transfusión.

Tomar en cuenta que la recuperación plaquetaria cuando se transfunde CP ABO incompatible está inversamente relacionada a los títulos de isohemaglutininas del receptor (el receptor 0 tiene alo anti-A y anti-B) (16)

Realización de anticuerpos HLA. Si fueran positivos deberíamos 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). Dado



que los anticuerpos anti HPA son poco frecuentes, no se recomienda su detección en la primera etapa de la investigación de la refractariedad. Si se identifica la especificidad HLA y se encuentran donantes compatibles, administrar CP ABO idénticos HLA compatibles. Si la respuesta a los CP administrados es pobre, sospechar aloinmunización contra anticuerpos anti-HPA o anti-ABO, o una causa no inmune de refractariedad.

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. Otro abordaje en pacientes con refractariedad persistente es la administración de Ig G IV, esplenectomía y/o recambio plasmático terapéutico.

### **Purpura trombocitopénica autoinmune (PTI)**

Dstrucción autóloga de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos “específicos” de plaquetas. Generalmente asociadas a otras enfermedades autoinmunes o idiopáticas. En los niños el proceso es autolimitado y generalmente secundario a un proceso viral reciente. En el adulto es un proceso crónico. Los autoanticuerpos pueden o no estar presentes en el suero Aunque grandes cantidades de IgG pueden estar unidas a las plaquetas (prueba directa), lo mismo ha sido encontrado en trombocitopenias no inmunes. Una prueba directa negativa no descarta un PTI. La positividad directa por IgG solo se encuentra en el 30% de los casos de PTI adulto.

### **Disfunción plaquetaria 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 relacionada con su interacción con el subendotelio vascular. No se han descrito alteraciones importantes de la coagulación o la fibrinólisis en estos pacientes.

Se han encontrado las siguientes alteraciones en las plaquetas de los pacientes urémicos; alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico; defecto de activación del complejo GP IIb-IIIa; disminución del contenido de ADP, factor plaquetario 4 y serotonina en gránulos densos; síntesis aumentada de prostaciclina vascular; disminución de multímeros de alto peso molecular del FVW; disminución de FVW intraplaquetario; disminución de la

interacción de plaquetas urémicas con el FvW medida a través de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina; aumento de la concentración de óxido nítrico y aumento de niveles de paratohormona. Todo esto produce alteraciones de la adhesión plaquetaria al subendotelio.

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. Las transfusiones sanguíneas para conseguir un hematocrito > 30% acortan el tiempo de sangría. 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. La prevención o la corrección de la anemia severa en los pacientes con insuficiencia renal constituyen una aproximación racional en el tratamiento y profilaxis del sangrado urémico.

El uso de la desmopresina (DDAVP) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes urémicos. 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. 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.

Se ha descrito que la administración de estrógenos conjugados, tanto por vía oral como endovenosa, a dosis elevadas acorta el tiempo de sangría y reducen el sangrado urémico, sin embargo, esta mejoría de la hemostasia primaria no parece asociarse con una mejora del funcionalismo plaquetario.

Crioprecipitado. Su administración en pacientes urémicos acorta el tiempo de sangría y mejora las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes. 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.

## **Refractariedad plaquetaria**

Es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas luego de la transfusión de CP, de acuerdo a lo esperado. La refractariedad a la transfusión de plaquetas se puede evaluar utilizando el incremento del recuento de plaquetas corregido (corrected count increment, CCI): (2)

$$\frac{(\text{Recuento postransfus} - \text{Recuento pretransfus}) \times \text{área superficie corporal (m}^2\text{)}}{\text{N}^\circ \text{ de plaquetas transfundidas (x } 10^{11}\text{)}}$$

El recuento postransfusional se realiza 1 hora después de la transfusión y se considera aceptable si el CCI es  $10 \times 10^9/\text{ml}$ , y al cabo de 18 a 24 h se espera un incremento de  $7.5 \times 10^9/\text{ml}$ . Cuando se obtienen respuestas inferiores a lo esperado es probable que el paciente haya recibido numerosas transfusiones y tenga anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA de la clase I. (2)

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. (19)

La refractariedad plaquetaria por factores no inmunes puede ocurrir hasta en un 80% de los pacientes. (16) Se puede estudiar la refractariedad detectando los anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor. Con frecuencia, los pacientes que están sensibilizados reaccionan con 100% de los linfocitos que se utilizan en las pruebas de detección sistemática de los anticuerpos anti-HLA, por lo que deben considerarse las SDAP compatibles con los HLA para los pacientes que precisan una transfusión. Las SDAP HLA compatibles del mismo grupo ABO son las que tienen más probabilidades de elevar el recuento de plaquetas, pero es difícil encontrar esta clase de productos, ya que la compatibilidad de plaquetas sólo se realiza en algunos centros.

Otros procesos patológicos que producen CCI bajos de plaquetas son: fiebre, hemorragias, esplenomegalia, coagulación intravascular diseminada o consumo de medicamentos por el receptor. (2)

**Causas inmunológicas:**

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

**Causas no inmunológicas:**

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

**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: Anti-HLA: Clase I (A-BC) y Anti-HPA: 5b/1b/5a/2b/1a.

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. La refractariedad plaquetaria por factores no inmunes puede ocurrir hasta en un 80% de los pacientes.

**Causas no inmune de refractariedad plaquetaria**

- Hemorragia masiva
- Fiebre
- Sepsis
- Esplenomegalia (Secuestro esplénico)
- Coagulación Intravascular diseminada
- Transplante alogénico
- Almacenamiento inadecuado de las plaquetas

- Efecto de drogas (pueden incluir mecanismos autoinmunes)
- Anfotericina B intravenosa
- Púrpura Trombótica Trombocitopénica

Para los propósitos de la transfusión de plaquetas es útil definir el tipo de sangrado. Se define como sangrado mayor o grave a la hemorragia que se manifiesta como melena, hematemesis, hematuria, hemoptisis, epistaxis profusa, hemorragia intracraneana, hemorragia retiniana con alteración de la visión, así como los sangrados de tejidos blandos que requieran transfusiones de concentrados de eritrocitos. El sangrado menor o leve corresponde a hemorragias mucocutáneas, hemorragias retinianas sin alteración de la visión, o hematomas superficiales que no requieren transfusiones de concentrados de eritrocitos. La recomendación de transfusión de plaquetas de manera profiláctica está indicada en pacientes con trombocitopenia, para reducir el riesgo de hemorragia cuando la cuenta de plaquetas es menor a niveles predefinidos. Estos niveles para transfusión varían de acuerdo al diagnóstico del paciente y la modalidad del tratamiento. (20)

## VILDISEÑO METODOLÓGICO

### **Área de estudio:**

Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Managua, Nicaragua.

### **Tipo de estudio:**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón con pacientes politransfundidos en el período Enero 2020.

### **Universo y muestra:**

El universo lo conformaron pacientes que fueron transfundidos con plaquetas en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón en el período Enero 2020.

La muestra fue conformada por aquellos pacientes que asistieron al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón y que cumplieron los criterios de inclusión en total 30 pacientes.

### **Tipo de muestreo:**

Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia utilizando los siguientes criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de cualquier sexo, edad mayor de 15 años.
- Pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón.
- Pacientes a los que se le ha realizado dos o más transfusiones con plaquetas

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no sean atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón.
- Pacientes a los que solo se ha realizado una o ninguna transfusión.

## **RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La recopilación de la información fue efectuada por el médico investigador. Inicialmente se realizó una búsqueda en el Banco de Sangre del Hospital, registrando en una base de datos en Excel 2010 la información de los pacientes, y unidades plaquetarias despachadas. Una vez conformado el listado de pacientes, se procedió a verificar los números de expedientes y área de hospitalización, posteriormente se obtuvo la información de fuente secundaria (expediente clínico) del Departamento de Archivo del hospital para cotejar cumplimiento de las transfusiones y datos de interés de los pacientes. La información se registró en un formulario con las variables de interés.

Consideraciones éticas: El presente estudio no viola ninguna de las normas éticas de la investigación en humanos, ya que además que en ningún caso se utilizaron procedimientos fuera de los rutinarios ya establecidos para la transfusión plaquetaria en el hospital, nos limitamos a investigar datos registrados en el expediente y realización de control plaquetario según el estudio.

## **PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Inicialmente los resultados se registraron en una base de datos en Excel 2010, luego para su análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22 en ambiente Windows, en un procesador Pentium V. Las variables categóricas se describen en porcentajes y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Los resultados se presentan en tablas y gráficos elaborados en Word y Office 2010 respectivamente.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARAIBLES

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala</b>	<b>Valor</b>
Edad	Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	continua	Número de años cumplidos
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	nominal	Masculino femenino
Peso	Unidad de medida en relación a antropometría	continua	Valor en kilogramos de peso
Talla	Unidad de medida en relación a antropometría	continua	Valor en metros
Grupo Sanguíneo	Grupos sanguíneos 001 y 004 de acuerdo a la clasificación de la ISBT	nominal	Nominal Grupo Identificado Por pruebas Cruzadas
Enfermedad de base	Condición mórbida que provoca o contribuya a la plaquetopenia	nominal	Registrado en el Expediente y/o referido por el paciente
Indicación de la Transfusión	Motivo por el cual se realiza la transfusión de plaquetas	nominal	Registrado en el expediente



Factores relacionados a refractariedad plaquetaria	Estados mórbidos asociados que Pueden contribuir a la plaquetopenia	nominal	Registrado en el expediente
Plaquetas pretransfusionales	Cantidad de plaquetas por ml de sangre venosa, antes de iniciar la transfusión de concentrados plaquetarios	continua	Valor registrado en El expediente previo a la transfusión indicada
Plaquetas postransfusionales	Cantidad de plaquetas por ml de sangre venosa, después de haber sido transfundido con plaquetas	continua	Valor registrado en el expediente al finalizar el proceso transfusional
Refractariedad Plaquetaria	incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas luego de la transfusión de CP	continua	

## VIII.RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón con pacientes politransfundidos en el período Enero 2020; en donde se incluyeron a 30 pacientes de ambos sexo que fueron politransfundidos con unidades plaquetarias.

El sexo femenino predominó con el 63.3% de los casos (19 pacientes); del total de la población femenina, el 79 % tenían al menos un embarazo anterior. La edad promedio de los pacientes fue de  $41.50 \pm 16.39$  años. El grupo sanguíneo más frecuente de los pacientes fue el O+ 76.7% de los casos (23 pacientes) seguido del grupo A+ 16.7% (5 pacientes); y 1 paciente perteneciente al grupo B+ y al grupo A- representando 3.3 % respectivamente. El 60 % de los pacientes fueron transfundidos con plaquetas isogrupo y tan solo 1 paciente, que representa el 3.3% de los casos fue politransfundida con 3 grupos ABH diferentes. (Tabla 1)

Las patologías de base más frecuentes fueron: leucemia mieloide aguda con 7 casos (23.3%); al igual que la leucemia linfocítica aguda con 7 casos (23.3%), neutropenia febril con 6 casos (20%), aplasia medular con 4 casos (13.3%), síndrome mielodisplásico y púrpura trombocitopénica inmunológica, ambos con 2 casos cada uno (6.7%), 1 caso en relación a choque hemorrágico (3.3%) que requirió transfusión masiva y 1 caso de cáncer de colon presentando plaquetopenia secundario a uso de quimioterapia. (Tabla 2 y gráfico 1) 19 pacientes se les transfundió concentrados plaquetarios de forma terapéutica para un 63.3 % de los casos y 11 pacientes (36.7%) se les fue transfundidas concentrado plaquetario de forma profiláctico, para prevenir riesgos de sangrados en los pacientes que cursaban con plaquetopenia menor de 20000 mm, sin evidencia de sangrado o presentaron factores de riesgos para sangrado. (tabla 3)

El peso promedio de los pacientes en estudio fue de  $65 \text{ kg} \pm 11.9$  y talla de  $1.61 \text{ mt} \pm 0.68$  (tabla 2).

En relación a los factores asociados a refractariedad plaquetaria se encontró principalmente la fiebre con el 43.4% de los casos (13 pacientes), seguido de sangrado menor representando el 36.7 %, (11 casos), en 8 pacientes se encontró datos de esplenomegalia (26.7%) de los casos, 16,7 % de los casos cursaban con datos de sepsis, 9 pacientes cumplían vancomicina. (tabla 4)

En la tabla 5 (gráfico 3) se evidencia isogrupo ABH de concentrados plaquetarios transfundidos, el isogrupo 0+ con el 53.3% de los casos (16 casos), seguidos 0+,A+ con 8 pacientes (26.7%), en tercer lugar 0+, B+ con 3 casos, y finalmente 3.3 % (1 casos) en relación a los grupos A+, A-, 0+, A+, B+.

En la tabla 6, se aprecia la relación de refractariedad como no refractariedad plaquetaria y las patologías de base de los pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios, en el cual de los pacientes con aplasia medular con un total de 4 pacientes, 3 de ellos refractarios, LLA total 7 casos, 3 de cuales con datos de refractariedad plaquetaria, LMA con 7 casos y 4 de ellos con datos de refractariedad plaquetaria, de los casos con diagnóstico de bicitopenia (6 casos) se identificaron 5 casos con datos de refractariedad plaquetaria, 2 casos de PTI, ambos refractarios, se identificó 1 caso de choque hemorrágico y 1 caso de Cáncer de colon sin evidenciar refractariedad.

La tabla número 7 representa los factores asociados a refractariedad plaquetaria en los diferentes casos, el cual se determinó el número de casos el cual se encontró con refractariedad plaquetaria, siendo el de mayor interés la fiebre con 8 casos refractarios, seguidos en orden de frecuencia con manejo con vancomicina se identificaron 6 casos refractarios, seguidos por los pacientes que cursaron con esplenomegalia y neutropenia febril con 5 casos respectivamente y finalmente se identificaron 3 casos de sepsis en relación a refractariedad plaquetaria.

En la tabla número 8 se evaluó los valores de plaquetas por mililitro, plaquetas al ingreso con una media  $252333 /\text{mm}^3 \pm 30490$ , con valores mínimo de  $4000 \text{ plaq}/\text{mm}^3$  y valores máximo de  $166000 /\text{mm}^3$ . Con control de plaquetas a la hora de postransfusión con  $X 37566 \pm 38431$ , plaquetas a las 24 horas postransfusión con  $X 40766 \pm 34132$ .

En la tabla número 9, se aprecia la refractariedad plaquetaria según CCI a las 24 horas de los principales factores asociados, como principal factor la fiebre con 13 casos (43.3%) del total de la población, seguidos con el 33.3% de los casos para los factores como el sangrado a cualquier nivel y la presencia de gestación previa, 23.3% de la población estudiada con factor relacionado a la transfusión de concentrados plaquetarios de dos o más isogrupo ABH, en relación a la vancomicina con 3 casos para el 10 % al igual que la sepsis y 5 casos con datos de esplenomegalia.

## IX.DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el estudio antes descrito en relación a la evaluación de la refractariedad plaquetaria en los pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios en el periodo ya descrito, se transfundieron 678 unidades plaquetarias entre el total de la población en estudio, en donde predominó la población femenina con 19 casos (63.3%), y de esta población femenina el 79% tiene antecedentes de al menos de una gesta previa el cual, se describe en numerosos estudios al nivel internacional la relación de refractariedad plaquetaria y gestaciones previas que además contribuye a la aloinmunización ABH y presencia de anticuerpos irregulares.

De la población en estudio, 18 pacientes que corresponde al 60 % se identificó refractariedad plaquetaria al control a las 24 horas de postransfusión según la fórmula de CCI, que fue aplicado a los pacientes el cual se les transfundió dos o más unidades plaquetarios en contexto de pacientes con patologías hematológicas, en relación al perfil de nuestra unidad de salud de referencia para dichas patologías, la mayoría de los pacientes con isogrupo ABH fue el 0+, seguidos del A+.

La principal indicación de transfusión de concentrados plaquetas fue terapéutica (63.3%) en donde se evidenció datos de sangrado ya sea mayor o menor, y en menor medida fue la transfusión profiláctica (11 casos).

Las principales patologías de base fueron las leucemias agudas, aplasia medular, PTI, síndrome mielodisplásico, y menos frecuente cáncer de colon y estado de choque hemorrágico secundario a procedimiento quirúrgico, que requirió manejo con terapia de transfusión masiva en 2 ocasiones en su estancia hospitalaria. Los hallazgos van en relación a estudios como el TRAP del 2005 (trial to reduce alloinmunization to platelets).

Se identificaron múltiples factores asociados a la refractariedad plaquetaria que coinciden con estudios latinoamericanos realizados en Colombia, Cuba, México, en donde se identificaron factores no inmunológicos siendo el principal, la fiebre con el 43% de los casos con un valor de  $X^2$  de 0.023 y un RR DE 5, el cual no es estadísticamente significativo, pero si muestra tendencia hacia la refractariedad plaquetaria puesto que los pacientes que presentaron fiebre tuvieron 5 veces refractariedad plaquetaria de los que no las presentaron, así mismo se identificaron a 10 pacientes que presentaron sangrado (leve

o severa) así como 10 pacientes con antecedentes de más de una gestación con X2: 3.45 con RR 5, de identificaron otros factores asociados a la refractariedad plaquetaria como son la esplenomegalia, manejo con vancomicina, sepsis y la transfusión de concentrados plaquetarios de más de 1 isogrupo ABH. Es importante hacer mención que algunos de los pacientes que presentaron refractariedad plaquetaria tuvieron más de un factor asociado relacionado a multifactorialidad hacia la refractariedad plaquetaria.

## **X.CONCLUSIONES**

La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, con una media de edad de 41 años, con una distribución bimodal de acuerdo a las patologías de base de los pacientes.

Las patologías más frecuentes encontradas corresponden con el perfil de atención hospitalaria.

La mayoría de los pacientes fueron transfundidos con plaquetas isogrupo.

En la mayoría de los pacientes la indicación de transfusión de plaquetas fue adecuada.

Más del 50 % de la muestra estudiada con datos de refractariedad plaquetaria a las 24 horas según CCI.

Se requirieron grandes cantidades de concentrados plaquetarios para alcanzar valores objetivos.

Condiciones comórbidas influyeron en la respuesta terapéutica, especialmente la presencia de fiebre, esplenomegalia, antecedentes de gestación previa, sangrados, uso de vancomicina, sepsis, transfusión de unidades plaquetarias de diferente isogrupo

Se encontró sesgos en relación al control de calidad, manejo, preparación, transporte y conservación de los concentrados plaquetarios que influyen a la refractariedad plaquetaria.

## **XI.RECOMENDACIONES**

- Establecer guías clínicas y protocolos de Medicina Transfusional.
- Regular la práctica transfusional.
- Mejorar el sistema de registro para garantizar la trazabilidad transfusional.
- Realizar estudios para determinar la presencia de refractariedad plaquetaria de tipo inmunológica.
- Realizar estudios de la calidad de plaquetas tras su preparación, transporte y conservación.
- Proporcionar plaquetas irradiadas, leucorreducidas y de donante único.



## XII.BIBLIOGRAFÍA

- 1) De Gaetano, Giovanni; Crescente Marilena; Cerletti Chiara. Current concepts about inhibition of platelet aggregation (Review Article). *Platelets*, December 2008; 19(8): 565–570
- 2) Kasper, Dennis et al. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16va Edición. McGraw-Hill / Interamericana 2005. Madrid. España
- 3) Nachman, Ralph; Rafii; Shahin. Platelets, Patechiae, and Preservation of the Vascular Wall. *N Engl J Med* 2008; 359:1261-70. September 18, 2008
- 4) Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebullá P, Brunskill S, Murphy MF. Transfusión profiláctica de plaquetas para la hemorragia posterior a la quimioterapia y al trasplante de células madre. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, N° 2
- 5) Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebullá P, Brunskill S, Murphy MF. Transfusión profiláctica de plaquetas para la hemorragia posterior a la quimioterapia y al trasplante de células madre. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, N° 2
- 6) Ang, Daphne; Marinescu, Luminita; Kuriyan, Mercy. Physician Compliance With Platelet Usage Criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132:1321–1324)
- 7) Arreguín, Virginia; Simón, Jesús I; Álvarez, Pedro; Moreno, Luis C. Evaluación de la eficiencia de tres separadores celulares para aféresis plaquetaria. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 53, Núm. 1, pp 16-20 • Enero - Marzo, 2006
- 8) Lagos, Natalia; Pereira, Jaime; Pizarro Isabel. Efecto de los leucocitos sobre la lesión por almacenamiento en plaquetas de aféresis. *Rev. Chil. Tecnol. Méd.* 27 (2), 1361-1375, 2007
- 9) Wagner, Stephen et al. Comparison of the in vitro properties of apheresis platelets during 7-day storage after interrupting agitation for one or three periods. *TRANSFUSION*. Volume 48, December 2008. p 2492 – 2500
- 10) Dumont, Larry J. Shake, rattle, and roll . . . preventing platelets from turning into Golden Oldies (Editorial) *TRANSFUSION* Volume 48, December 2008. 2487 – 2489
- 11) Ang, Daphne; Marinescu, Luminita; Kuriyan, Mercy. Physician Compliance With Platelet Usage Criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132:1321–1324)

- 12) Blajchman, Morris; Vamvakas, Eleftherios. The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections. *N Engl J Med* 355;13 september 28, 2006
- 13) LAWRENCE T et al. TRANSFUSION MEDICINE First of Two Parts. *BLOOD TRANSFUSION. NEJM*. Volume 340 Number 6. 438 – 447. 1999. feb 11
- 14) LAWRENCE T et al. TRANSFUSION MEDICINE Second of Two Parts. *BLOOD TRANSFUSION. NEJM*. Volume 340 Number 7. 525 – 533. 1999. feb 18
- 15) García Mesa, Milagros; Coma Alfonso, Cristina. Características estructurales y funcionales de las plaquetas. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2000; 1(2):132-41
- 16) Guías nacionales para el uso apropiado de sangre y sus hemocomponentes. Asociación Argentina De Hemoterapia E Inmunohematología. *Revista Argentina De Transfusión*. Volumen Xxxiii 2007. N° 3 – 4 189 – 1
- 17) Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patient. *Blood*, 2005
- 18) Cooling, Laura. ABO and platelet transfusion therapy. *Immunohematology*, volume 23, number 1, 2007
- 19) Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *N Engl J Med* 1997, 337:1861–1869.)
- 20) Bergés Gacía AS et al. Recomendaciones para la terapia transfusional de concentrados plaquetarios. “Consenso de expertos Mineral del Chico, Hidalgo y San Juan del Río, Querétaro” *Consensos en Medicina Transfusional*. *Gac Méd Méx* Vol.139, Suplemento No. 3, 2003. 53 – 57.

## ANEXOS

**Tabla 1. Características basales de los pacientes.**

<b>n = 30</b>		
	<b>X± DE</b>	<b>(min-máx)</b>
<b>Edad en años</b>	41.50±16.39	(18 - 90)
<b>Sexo</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Masculino	11	36.7
Femenino	19	63.3
<b>Grupo AB0</b>		
0+	23	76.7
A+	5	16.7
B+	1	3.3
A-	1	3.3

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla 2. Características basales de los pacientes**

<b>n = 30</b>		
	<b>X ± DE</b>	<b>(min - máx)</b>
<b>Peso (kg)</b>	65± 11.9	(50 – 90)
<b>Talla (m)</b>	1.61± 0.68	(1.51-1.72)

Fuete: ficha de recolección

**Tabla 3. Indicación de la transfusión plaquetaria y principales patologías de base en los pacientes politransfundidos.**

<b>n = 30</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Intención de transfusión</b>		
Profiláctica	11	36.7
Terapéutica	19	63.3
<b>Patologías de base</b>		
Aplasia medular	4	13.3
Síndrome mielodisplásico	2	6.7
Leucemia mielocítica aguda	7	23.3
Púrpura trombocitopénica inmune	2	6.7
Neutropenia febril	6	20
Cáncer de colon	1	3.3
Leucemia linfoide aguda	7	23.3
Choque	1	3.3

Fuente: ficha de recolección

**Tabla 4. Factores asociados a refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios.**

<b>n=30</b>			
<b>Factores asociados</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
Fiebre	13	43.3	
Sepsis	5	16.7	
Esplenomegalia	8	26.7	
Sangrado menor	11	36.7	
Vancomicina	9	30	
Sangrado mayor	1	3.3	

Fuente: ficha de recolección

**Tabla 5. Tipo ABH de las unidades plaquetarias transfundidos a los pacientes en estudio.**

---

**n=30**

---

<b>Tipo ABH de unidades plaquetarias transfundidas</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>0+</b>	16	53.3
<b>0+, A+</b>	8	26.7
<b>0+, B+</b>	3	10.0
<b>0+, A+, B+</b>	1	3.30
<b>A+</b>	1	3.30
<b>A-</b>	1	3.30

---

Fuente: ficha de recolección de datos

**Tabla 6. Refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos con concentrados plaquetarios según patología de base.**

<b>n=30</b>				
<b>Patología de base</b>	<b>Refractarios</b>		<b>No refractarios</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
aplasia medular	3	75	1	25
leucemia linfoide aguda	3	43	4	57
leucemia mieloide aguda	4	57	3	43
síndrome mielodisplásico	1	50	1	50
purpura trombocitopénica inmune	2	100	0	0
Bicitopenia	5	83.3	1	16.7
Choque hemorrágico	0	0	1	100
Cáncer de colon	0	0	1	100

Fuente: ficha de recolección de datos

**Tabla 7. Refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos en relación a factores asociados.**

---

**n=30**

---

<b>Factores asociados</b>	<b>Refractarios</b>		<b>No refractarios</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Fiebre	8	61.5	5	38.5
Sepsis	3	60	2	40
Esplenomegalia	5	62.5	3	37.5
Neutropenia febril	5	83.3	1	16.7
Vancomicina	6	66.7	3	33.3

---

Fuente: ficha de recolección



**Tabla 8. Valores de plaquetas durante el proceso de evaluación.**

---

	<b>n = 30</b>				
	<b>X</b>	<b>±</b>	<b>DE</b>	<b>(Mín - Máx)</b>	
<b>Plaquetas unidades por mililitro</b>					
Plaquetas al ingreso	25233.33	±	30491.020	4000	166000
Plaquetas previo a transfusión	22766.67	±	28750.632	4000	166000
Plaquetas 1 hora postransfusión	37566.67	±	38431.025	5000	156000
Plaquetas 24 horas postransfusión	40766.67	±	34142.383	5000	139000

---

Fuente: ficha de recolección

**Tabla 9. Refractariedad plaquetaria a las 24 horas en relación a factores asociados**

---

**n=30**

---

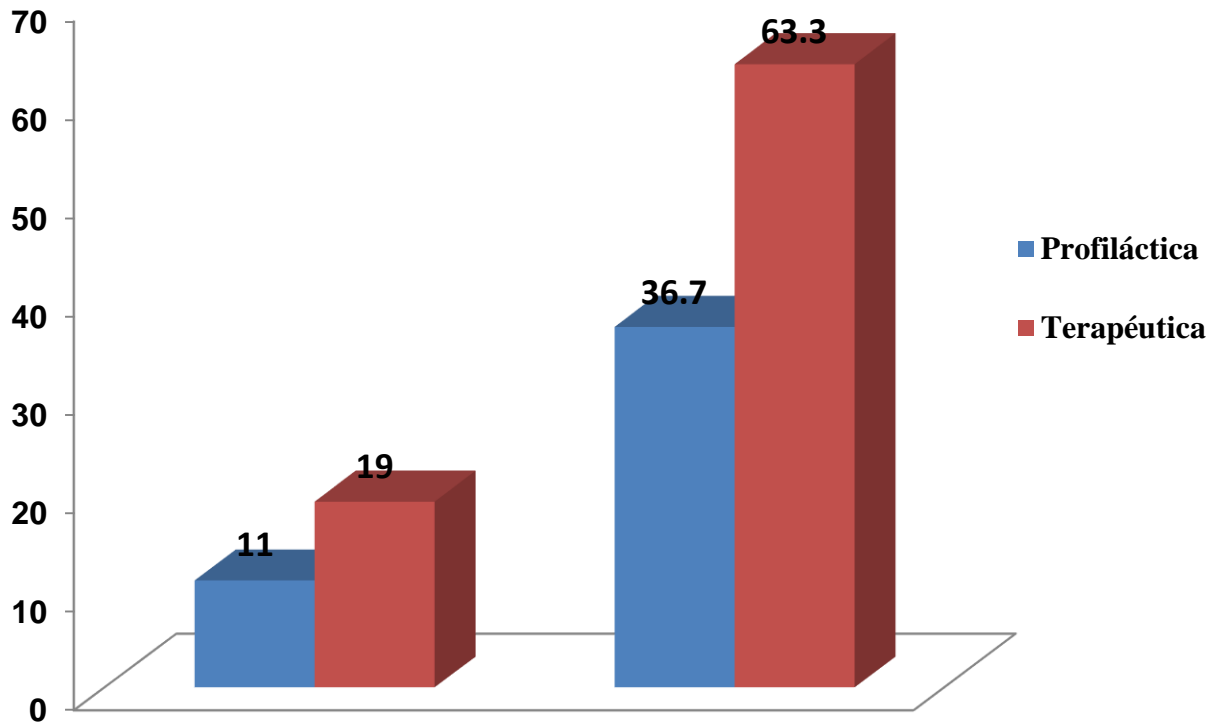
**Refractariedad plaquetaria 24 horas**

<b>Factores asociados</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>RR (IC 95%)</b>
Fiebre	13	43.3	0.023	5.12
Sepsis	3	10	-	1
Esplenomegalia	5	16.6	0.028	1.15
Sangrado	10	33.3	3.45	5
Vancomicina	3	10	0.31	0.6
Gestación previa	10	33.3	3.45	5
Más 1 isogrupo ABH CP transfundido	7	23.3	3.26	

---

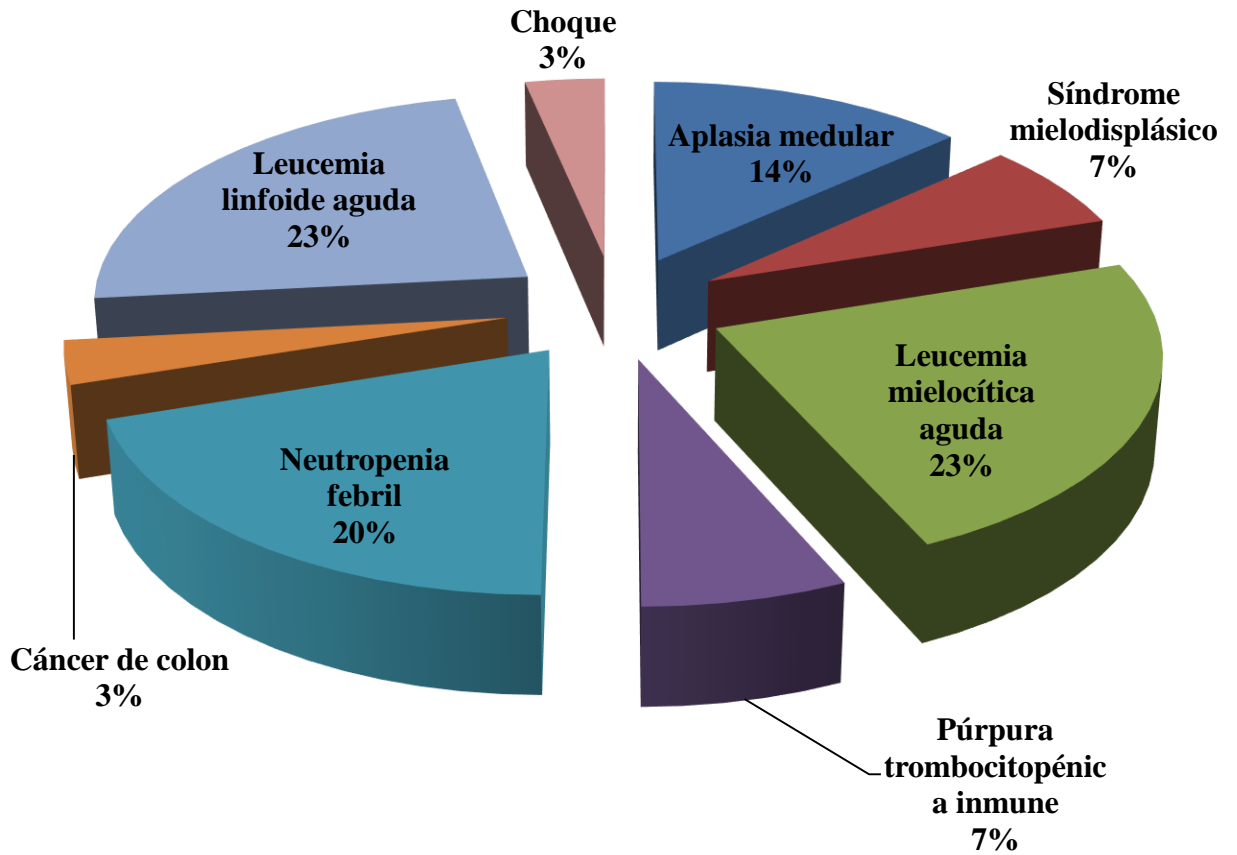
Fuente: ficha de recolección

**Gráfico 1. Indicación de la transfusión plaquetaria**



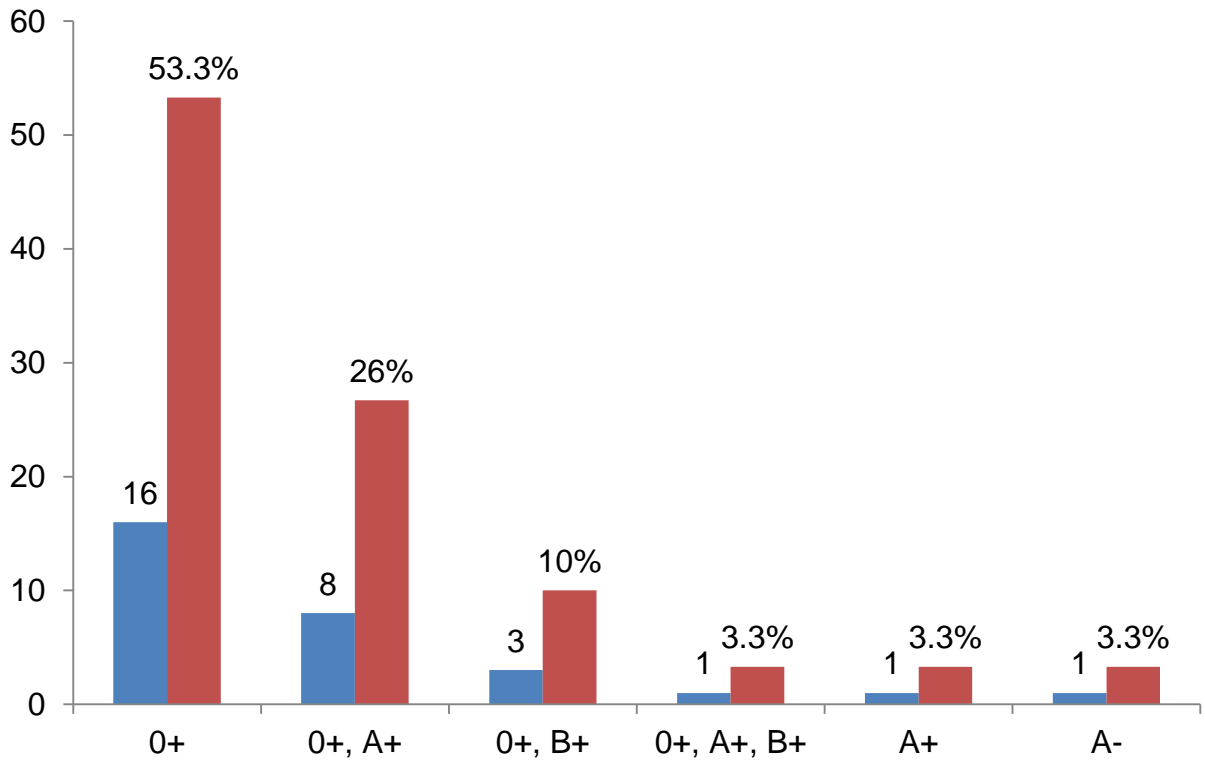
Fuente: ficha de recolección

**Gráfico 2.**  
**Principales patologías de base de los pacientes politransfundidos**



Fuente: ficha de recolección

**Gráfico 3. Tipo ABH de CP transfundidas**



Fuente: ficha de recolección

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua

UNAN, Managua

Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez

Ficha de recolección de datos de pacientes.

Refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos del hospital escuela Dr. Roberto Calderón G. en el periodo Enero 2020.

1. Datos Generales

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ N° de expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Antecedentes ginecoobstétricos en caso de pertenecer al sexo femenino

Número de gestas: \_\_\_\_\_

2. Datos antropométricos

Peso \_\_\_\_\_ talla \_\_\_\_\_ Asc. \_\_\_\_\_

3. Datos clínicos del paciente

3.1 Diagnóstico al ingreso Hospitalario \_\_\_\_\_

3.2 Factores clínicos asociados

Fiebre \_\_\_\_\_ sepsis \_\_\_\_\_ esplenomegalia \_\_\_\_\_

3.3 Administración de fármacos previos

Vancomicina \_\_\_\_\_ Quimioterapia \_\_\_\_\_

3.4 Sistema ABOH del paciente: \_\_\_\_\_

4. Propósito de transfusión: a) profiláctica \_\_\_\_\_ b) terapéutica \_\_\_\_\_

4.1 Indicación de transfusión: \_\_\_\_\_

5. Datos de laboratorio.

N0 Plaquetas pretransfusionales: \_\_\_\_\_ Unidades plaquetarias administradas: \_\_\_\_\_

CCI 1 hora postransfusión: \_\_\_\_\_ CCI 24 horas postransfusión: \_\_\_\_\_

## GLOSARIO

MINSA: Ministerio de Salud

CRN: Cruz Roja Nicaragüense

TBO: Trombopoyetina

IL: Interleucina

ABH: *Antigen Blood Human*

HLA: *Human Leucocytes Antigen*

GP: Glucoproteína

PTI: Púrpura Trombocitopénica Inmunológica

PTT: Púrpura Postransfusional

CP: Concentrado Plaquetario

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

TAR: Síndrome genético caracterizado por ausencia de hueso de los huesos radio asociado a trombocitopenia.

TIH: trombosis inducido por heparina

LPA: Lesión plaquetaria por almacenamiento

ATP: Adenosín trifosfato

SDAP: *en inglés single donor apheresis platelets*

FDA: food and drug administration

Rh: **factor Rhesus**, aglutinógeno presente en la sangre humana en el 85 % de los casos, utilizado para la determinación del grupo sanguíneo.

SNC: sistema nervioso central

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LLA: Leucemia Linfoide Aguda

Ag: antígenos

Ac: anticuerpo

HPA: *human platelet antigen*

AABB: American Association of Blood Banks

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

ADP: adenosín difosfato

DDAVP: desmopresina

FVW: factor de Von Willebrand

CCI: Corrected count increment

CID: Coagulación intravascular diseminada