



11262'
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 12
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"BERNARDO SEPULVEDA"
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

ESTRATIFICACION PRONOSTICA PARA REFRACTARIEDAD
PLAQUETARIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA,
CON EL USO DE DATOS CLINICOS Y PARACLINICOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :

DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

TUTOR DE TESIS: DR. JAVIER PIZZUTO CHAVEZ
ASESOR METODOLOGICO: DR. JUAN O. TALAVERA



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE, 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Por las tardes de espera y el apoyo infinito

Dedico esta Tesis con todo mi amor a

Mario mi esposo y a mis hijas Mariana, Diana e Ilse

Agradecimiento

Al Dr. Javier Pizzuto, excelente jefe y maestro que me dio la oportunidad de ser su alumna durante muchos años, al Dr. J. Dante Amato por su confianza y sus conocimientos en investigación, al Dr. Juan O. Talavera por su amistad y asesoría en la realización de esta tesis, a mis compañeros de maestría por su entusiasmo contagioso y su cálida amistad.

A los Médico Residentes del Curso de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI y a nuestros pacientes por quienes realizamos nuestros estudios y ampliamos nuestros horizontes en busca de brindarles una mejor atención.

A todos ellos

Mil gracias.

INDICE

Agradecimientos	3
Resumen	5
Antecedentes	7
Justificacion	14
Planteamiento del problema	15
Hipótesis	15
Objetivo	15
Material, pacientes y método	16
Resultados	28
Discusión	36
Conclusiones	42
Bibliografía	43

RESUMEN

La refractariedad plaquetaria, entendiéndose como la falla a la transfusión de plaquetas correctamente preparadas y almacenadas, representa un problema frecuente en los pacientes que reciben múltiples transfusiones. Diversos estudios han demostrado que los factores no inmunitarios (esplenomegalia, CID, fiebre e infección) se presentan con mayor frecuencia que los factores inmunitarios (anticuerpos vs HLA y vs antígenos plaquetarios). Uno de los grupos de pacientes mayormente afectados son los que presentan leucemia aguda, quienes requieren de numerosas transfusiones durante los períodos de mielodepresión secundarios a quimioterapia y con mucha frecuencia presentan complicaciones infecciosas que se asocian a refractariedad. A pesar de su trascendencia no se cuenta con guías terapéuticas que indiquen qué pacientes y con qué factores clínicos, tienen mayor riesgo de presentar refractariedad.

El objetivo del presente estudio fue identificar en nuestro medio los factores que con mayor frecuencia se asocian a refractariedad y con ello formar un índice pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO: Fueron incluidos 75 pacientes adultos, con leucemia aguda de novo (45 con LMA y 34 con LLA). La refractariedad se evaluó a la hora y 24 hs después de la transfusión mediante la determinación del ICC. Al momento de la transfusión fueron identificados los factores clínicos asociados a refractariedad como: antecedentes de embarazos, tipo de leucemia, la presencia de CID, infección, fiebre al momento de la transfusión, esplenomegalia, y la presencia en suero de Ac antiplaquetas y anti HLA. Las variables que resultaron significativas en el análisis

bivariado se incluyeron en una regresión logística múltiple y con las que resultaron significativas se formó el índice pronóstico.

RESULTADOS. Dentro de las variables clínicas resultaron significativas: la presencia de fiebre al momento de la transfusión (no fiebre 37% , vs fiebre presente 69%; $p=0.05$) y la CID (CID ausente 35% vs CID presente 58%; $p=0.03$). Mientras que de las paraclínicas los anticuerpos HLA y antiplaquetarios en conjunto también fueron significativos (ausente 35% vs presentes 57%; $p=0.05$) . Con las variables clínicas se observó un gradiente de 31 a 65% entre los que no tienen fiebre ni CID vs los que sí las presentaban. La fiebre al momento de la transfusión y la presencia de CID fueron las dos variables con mayor riesgo de refractariedad, la presencia de ambas se relacionó con refractariedad hasta en el 65 % de los casos. Los anticuerpos positivos fueron también estadísticamente significativos, la conjunción de las tres variables se asoció a refractariedad en el 83% de los casos.

CONCLUSION Los pacientes que presenten CID, fiebre o ambas y además AchHLA y plaquetarios fueron las situaciones clínicas y paraclínicas con mayor riesgo de refractariedad. Los pacientes que presenten estas situaciones deberán ser vigilados estrechamente y muy posiblemente transfundirse con mayor frecuencia que los pacientes que no las presentan con el fin de prevenir complicaciones hemorrágicas graves.

ANTECEDENTES.

GENERALIDADES DE LAS PLAQUETAS Y SU TRANSFUSION EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

Las plaquetas son fragmentos celulares pequeños que una vez activados, tienen la propiedad de adherirse al endotelio de los vasos sanguíneos dañados, agregarse unas a otras y secretar sustancias activadoras. Proporcionan una superficie adecuada, rica en fosfolípidos para que dé inicio la fase plasmática de la coagulación, en la que intervienen diversos factores proteicos que derivan en la formación de trombina, que a su vez actúa sobre el fibrinógeno para dar origen a la fibrina, encargada de formar el coágulo definitivo¹. Por lo tanto, cualquier alteración en la cantidad y función de las plaquetas traerá como consecuencia complicaciones hemorrágicas de severidad variable, de acuerdo al grado de trombocitopenia².

Los megacariocitos son las células encargadas de la producción de plaquetas, se localizan en la médula ósea (MO) y se estima que producen 35000 plaquetas/ μ L de sangre/día^{1,3}. La supervivencia de las plaquetas, determinada por radioisótopos varía entre 144 ± 10 hs (media \pm DS)³.

Las plaquetas presentan en su membrana diversos tipos de antígenos (Ags), unos considerados como específicos (AgEP) y otros que comparten con otras células, de ellos los Ags de histocompatibilidad (HLA) son los más importantes⁴. El sistema principal de histocompatibilidad o HLA (human leukocyte Antigens) es un conjunto antigénico constituido por proteínas de membrana que son extraordinariamente polimórficos. Los leucocitos y las plaquetas, al igual que casi todos las células del organismo expresan Ag HLA y por lo mismo tienen una gran

importancia en la medicina transfusional. Existen dos clases de Ag HLA, los clase I (HLA-I), que se expresa en la membrana de casi todas las células del organismo, y los de clase II (HLA-II) que se expresan en los linfocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células de Kupffer y en algunas células endoteliales.

Las plaquetas sólo presentaban Ag Clase I, incapaces de originar una respuesta inmune. Aunque, tienen una gran capacidad de absorción a diversas sustancias del plasma entre las que se encuentran los Ags HLA tanto clase I como clase II y del sistema ABO⁵, los Ags HLA obtenidos mediante este mecanismo, son pobremente antigénicos, es decir, por lo regular originan una respuesta inmunológica poco importante. De tal forma que los Acs presentes en el plasma de los pacientes aloinmunizados, están dirigidos sobretodo contra los Ags HLA de los leucocitos que se encuentran en los productos sanguíneos⁶. Por tal motivo, la leucorreducción, ha resultado ser tan útil para prevenir el desarrollo de dicha alosensibilización^{6,7}.

Respecto a los AgEP no son exclusivos de las plaquetas ya que muchos de ellos pueden encontrarse en las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso. La presencia de Ac contra éstos Ag se ha relacionado con una pobre respuesta a la transfusión de plaquetas, aunque con menor frecuencia que los Ac HLA^{8,9}.

Otro tipo de Ags, también importantes, son los del sistema ABO capaces de producir reacciones inmunológicas. Los pacientes transfundidos con plaquetas ABO incompatibles presentan una menor respuesta a la transfusión (menor porcentaje de recuperación plaquetaria o menor incremento corregido) que cuando se transfunden

plaquetas ABO compatibles; por este motivo es recomendable que la transfusión se realice siempre con plaquetas ABO compatibles^{10,11}.

Las plaquetas para transfusión, se pueden obtener mediante tres métodos: 1) fraccionamiento de sangre total, en el que por cada donador se obtiene un concentrado plaquetario que debe contener aproximadamente 5.5×10^9 plaquetas, requiriéndose de 7-10 donadores para completar una dosis suficiente para un sujeto de 70 kg. 2) el segundo método, más utilizado en nuestro medio es el de plaquetaféresis con el que se logra obtener alrededor de 3.0×10^{11} plaquetas, suficientes para transfundir un sujeto de 70 kg, y 3) mediante "buffy coat" método utilizado con mayor frecuencia en bancos de sangre europeos^{12,13}.

GENERALIDADES DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS.

Las leucemias agudas son padecimientos oncohematológicos que requieren de un importante apoyo transfusional de plaquetas durante los períodos de mielodepresión secundarios a quimioterapia, especialmente durante la última década en que ha cobrado gran importancia la intensidad de dosis, promoviendo el uso de quimioterapias más citotóxicas con el fin de incrementar la supervivencia de estos pacientes¹⁴⁻¹⁶, siendo el apoyo transfusional con plaquetas uno de los pilares más importantes e insustituible hasta la fecha. que ha permitido la práctica de estas nuevas alternativas terapéuticas, incluyendo el trasplante de médula ósea. Por otro lado, durante la mielodepresión estos pacientes son susceptibles de infecciones severas ocasionadas por diversos gérmenes patógenos entre los que encuentran las bacterias y los hongos así como algunos virus, siendo necesario el uso de un arsenal

de antibióticos de amplio espectro, antivirales y antimicóticos, especialmente de anfotericina B¹⁷.

En el compendio de registro histopatológico de neoplasias de México se encontró que las leucemias fueron responsables de 12547 defunciones, entre 1990 y 1994. El 75% de estos casos ocurrió en adultos jóvenes, siendo más frecuente la leucemia mieloblástica¹⁸. Las principales causas de muerte en los pacientes con leucemia son la hemorragia y la sepsis¹⁹⁻²¹. A pesar de que se ha incrementado de manera importante el apoyo transfusional con plaquetas, las muertes por hemorragia siguen siendo considerables. En un estudio realizado en 241 pacientes con leucemia aguda¹⁹ la mortalidad por hemorragia durante 1972 a 1991, fue de 23%; durante 1972-87 se observó un descenso del 31% al 8%, y en los últimos 4 años se incrementó nuevamente a 20% que coincidió con el uso de un nuevo esquema de quimioterapia que incluyó ARA C a dosis altas, mitoxantrona y VP16.. Lo anterior coincide con estudios realizados en nuestro medio por Aviles y col²⁰, quienes informaron 40% de muertes por hemorragia entre 1969 a 1975; durante 1976-81 disminuyó al 19% relacionado con la disponibilidad de plaquetas obtenidas por aféresis. El grupo de INNSZ²¹ en el estudio de 43 pacientes con Leucemia aguda no linfoblástica, 25% con LMAM3, encontró 53% de mortalidad por hemorragia y el principal factor pronóstico para supervivencia a largo plazo (78 meses) fue las características del apoyo transfusional de plaquetas, con una relación directa entre el número de transfusiones y la supervivencia, así como el tipo de productos plaquetarios utilizados.

En los años sesenta la mortalidad por hemorragia era aún mayor, del 80% aproximadamente; con el uso de transfusiones de plaquetas profilácticas

(transfusiones para prevenir hemorragias importantes)²² se logró disminuir estas muertes hasta un 15% lo cual fue excelente². La cuenta de plaquetas del paciente para indicar dicha transfusión profiláctica era de 20,000, sin embargo, se observó que no había diferencia en la frecuencia de hemorragias graves cuando se transfundían con cuentas de plaquetas de 10,000. Estudios más recientes proponen transfundir con trombocitopenias aún menores –entre 10,000 a 5000²²⁻²⁴. Debido a que se ha observado que cuentas de plaquetas entre 5000 y 10,000 pueden ser suficiente para mantener la integridad del endotelio y con ello disminuir el riesgo de sangrado²⁴, siempre y cuando el paciente se encuentre “estable”, es decir sin algún otro factor que pueda afectar el consumo de plaquetas. Situación difícil de lograr sobretudo en pacientes con leucemia y mielodipresión y sus complicaciones: sepsis, fiebre, etc.

No obstante que la cuenta de plaquetas del paciente es de gran importancia, el riesgo de hemorragia depende no solo de esta, sino también de la enfermedad subyacente, el uso de drogas que interfieren con la función de las plaquetas y complicaciones como fiebre e infección^{25,26}. Para decidir en que momento se puede y debe transfundir un paciente con trombocitopenia, es importante considerar, además, la presencia de microhemorragias manifestadas como púrpura húmeda localizada en mucosas, esclera y retina, así como la presencia de gingivorragia, epistaxis y sangrado transvaginal, los cuales pueden preceder una hemorragia mayor.

REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS.

Se entiende como refractariedad plaquetaria a la falla a la transfusión de plaquetas correctamente preparadas y almacenadas²⁷. Representa un problema grave y frecuente; su incidencia varía del 30-70% y su gravedad radica en poner en riesgo al paciente trombocitopénico de presentar complicaciones hemorrágicas que pueden ser fatales a pesar de la transfusión de plaquetas.

Son varios y muy diversos los factores que pueden influir para que se presente la refractariedad, siendo principalmente de dos tipos: inmunitarios y no inmunitarios²⁸. En los primeros, se incluyen la formación de Anticuerpos contra el sistema HLA (AcHLA) y contra antígenos de las propias plaquetas (Ac EP). La formación de dichos Anticuerpos tiene relación con el antecedente de transfusiones y embarazos.

Los factores no inmunitarios identificados por diversos autores son: esplenomegalia, esplenectomía, trasplante de médula ósea, sepsis, CID, fiebre, medicamentos como vancomicina, anfotericina B, trimetoprim sulfametoxazol²⁸⁻³³.

La refractariedad se puede evaluar mediante dos técnicas que podrían ser complementarias ya que una evalúa el aspecto cuantitativo y otra el aspecto cualitativo; la primera se realiza con la determinación de a un índice de incremento corregido (IC) o bien al porcentaje de recuperación plaquetaria (%RP), en ambos casos las variables a considerar son la cuenta de plaquetas antes y después a la transfusión así como la dosis administrada²⁷. La segunda, (cualitativa) evalúa la

función de las plaquetas transfundidas, mediante la determinación del tiempo de sangrado, tiene el inconveniente de requerir por lo menos 50,000 plaquetas en sangre periférica para que su resultado sea confiable, lo cual es difícil de lograr en los pacientes con leucemia y mielodipresión.

No obstante la necesidad de transfundir plaquetas para evitar complicaciones hemorrágicas, ésta no se puede realizar de manera indiscriminada por los riesgos que conlleva, como son la alosensibilización y la transmisión de enfermedades como la hepatitis y el VIH, además en los pacientes con leucemia podría ser una limitante para un trasplante exitoso. Por este motivo es de gran importancia mantener un estrecho control de las transfusiones, identificando pacientes con mayor riesgo de presentar refractariedad plaquetaria en los que posiblemente sea necesario incrementar la frecuencia en el número de transfusiones a pesar de los riesgos que conlleva, con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas graves y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

JUSTIFICACION

El incremento en la mortalidad por hemorragia en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapias intensas a pesar del apoyo transfusional de plaquetas, nos obliga a evaluar aquellos factores clínicos y paraclínicos denominados en esta forma pero en los que se incluyen las causas inmunitarias y no inmunitarias, que puedan influir en el éxito o fracaso de la transfusión plaquetaria y que posiblemente expliquen las hemorragias que se presentan en estos pacientes.

Existe evidencia de que los factores clínicos (no inmunitarios) juegan un papel importante en el desarrollo de refractariedad, incluso superior a los factores inmunitarios³¹⁻³³. Todos estos factores se encuentran presentes en los enfermos de leucemia aguda con mielodepresión secundaria a quimioterapia.

Por otro lado, en un estudio reciente³⁴ la refractariedad a la transfusión de plaquetas fue asociada con estancias y costos hospitalario significativamente mayores que los pacientes sin refractariedad. Los autores concluyen que el seguimiento continuo de las prácticas transfusionales, particularmente en los pacientes refractarios, puede ser benéfico para disminuir el costo y mejorar la eficacia.

Consideramos que este puede ser un primer paso tratando de identificar los factores tanto inmunotarios como no inmunitarios en nuestro medio, así como crear un índice pronóstico con el que se dé el peso a cada una de las combinaciones de factores más frecuentes. Este índice pronóstico; permitirá tomar medidas transfusionales adecuadas de acuerdo al riesgo para refractariedad. Con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas graves en los pacientes con leucemia aguda.

PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los principales factores clínicos y paraclínicos –inmunitarios y no inmunitarios- que influyen en la refractariedad a la transfusión de plaquetas en pacientes con leucemia aguda tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional?

HIPOTESIS GENERAL

Los factores clínicos (no inmunitarios) son los principalmente asociados con la refractariedad a la transfusión de plaquetas.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores clínicos y paraclínicos –inmunitarios y no inmunitarios- relacionados con la refractariedad a la transfusión de plaquetas en pacientes con leucemia aguda.

Con el uso de datos clínicos y paraclínicos crear un índice de estratificación pronóstico para refractariedad plaquetaria en pacientes con leucemia aguda.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años de edad con diagnóstico establecido de leucemia aguda tanto linfoblástica como mieloblástica por morfología y /o inmunofenotipo, atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS de septiembre del 1998 a diciembre del 2001. Los pacientes fueron referidos de la región sudeste del D.F. y del sudeste del país, de los estados de Morelos, Guerrero y Chiapas.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte prospectiva.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando que se trata de un análisis multivariado, donde el tamaño de muestra se estima de acuerdo al número de eventos por variable evaluada (10 eventos por cada variable en el menor de los grupos) y dado que a la vez se evaluaron 5 variables, se requieren 50 eventos en el menor de los grupos y considerando que la frecuencia de refractariedad es de 40 a 60% se espera contar con un caso por un testigo, es decir 50 eventos por grupo.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. **Mayores de 16 años**
2. **Con diagnóstico de leucemia aguda tanto linoblástica como mieloblástica de novo atendidos en el hospital de Especialidades.**
3. **De cualquier sexo**
4. **Con o sin antecedente de embarazo**
5. **Con transfusiones previas, siempre y cuando fuera posible su cuantificación con certeza.**
6. **Que se encontraran en mielodepresión post quimioterapia**
7. **Transfundidos con plaquetas de aféresis ABO compatibles cuya cosecha (dosis) fuera especificada.**
8. **Pacientes que aceptaron participar.**

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. **Aquellos en los que por alguna razón no se pueda obtener la cuenta de plaquetas a la hora y 24 hs posterior a la transfusión.**

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES.

VARIABLE DEPENDIENTE: Refractariedad a la transfusión de plaquetas

VARIABLES INDEPENDIENTES:

ANTECEDENTES

- EMBARAZOS
- NÚMERO DE TRANSFUSIONES

CLINICAS

- TIPO DE LEUCEMIA
- ESPLENOMEGALIA
- NUMERO DE TRANSFUSIONES
- INFECCION
- FIEBRE
- COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)
- MEDICAMENTOS

PARACLINICAS

- Ac anti HLA (AcHLA)
- Ac ESPECÍFICOS ANTIPLAQUETAS (AcEP)

REFRACTARIEDAD:

Definición: El término refractariedad plaquetaria se refiere al no incremento en la cuenta de plaquetas del paciente después de la transfusión de una dosis adecuada de plaquetas correctamente preparadas y almacenadas²⁷. Su cuantificación se realizó aplicando la siguiente fórmula para determinar un índice de incremento corregido de plaquetas (IC)^{28,29}.

$$IC = \frac{\text{Plaquetas Postransfusión} - \text{plaquetas pretransfusión}}{\text{número de plaquetas transfundidas} \times 10^{11}} \times \text{Superficie Corporal (m}^2\text{)}$$

Se considerará Refractariedad con un IC = < DE 10000 A UNA HORA, IC =< DE 7500 A LAS 20-24 HS²⁷.

Tipo de variable: cualitativa nominal. Escala de medición: presente o ausente.

ANTECEDENTES**EMBARAZOS:**

Definición: El antecedente de embarazos se puede asociar al desarrollo de anticuerpos anti HLA por este motivo se decidió incluirla en el estudio.

Tipo de variable: cualitativa nominal. Escala de medición: presente o ausente.

NÚMERO DE TRANSFUSIONES:

Definición: El antecedente de transfusiones previas está relacionado con el desarrollo de anticuerpos anti-HLA y antiplaquetarios lo cual aumenta el riesgo de desarrollar refractariedad a la transfusión de plaquetas³⁵. Se consideraron todo tipo de transfusiones, tanto de plaquetas, como de eritrocitos y de plasma. Las plaquetas fueron obtenidas por el método de aféresis, se almacenaron en bolsas blásticas PL 25 (Baxter Healthcare) a 22°C en agitación continua.

Existe controversia en el número de transfusiones que se requiere para el desarrollo de alo sensibilización por este mecanismo³⁶; al parecer tienen mayor riesgo de alo sensibilización con más de 30 transfusiones. Por este motivo se decidió medirla como una variable ordinal.

Tipo de variable: cuantitativa

Fue evaluada de acuerdo al número de transfusiones conforme a una escala nominal:

- 1) ≤ 29 transfusiones
- 2) ≥ 30 transfusiones

VARIABLES CLINICAS

ESPLENOMEGALIA:

Definición: La esplenomegalia es un factor clínico que influye directamente sobre la recuperación de plaquetas, para fines del estudio se consideró esplenomegalia cuando el tamaño del bazo fue mayor de 120 mm medido por ultrasonido³⁷.

Tipo de variable: Cuantitativa

Para su análisis se evaluó de acuerdo a una escala nominal

- 1) \leq 119 mm, NO ESPLENOMEGALIA
- 2) \geq de 120 mm. ESPLENOMEGALIA

FIEBRE AL MOMENTO DE LA TRANSFUSION:

Definición: La fiebre es otro factor clínico que puede influir en la recuperación de plaquetas pos transfusión. Se consideró presente cuando la temperatura tomada en axila fue mayor de 38 °C durante la transfusión³⁸.

Tipo de variable: cuantitativa de razón.

Escala de medición: nominal, presente o ausente.

INFECCION.

Definición: sospecha de proceso infeccioso en pacientes neutropénicos, ante la presencia de fiebre continua que requiere de antibióticos o bien la presencia de foco infeccioso documentado como: septicemia, neumonía, infección de vías urinarias,

flebitis etc., con o sin cultivos bacterianos y/o micóticos positivos. Se relaciona con la presencia de refractariedad.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición nominal, fue evaluada como presente o ausente.

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID):

Definición: Cuadro clínico caracterizado por trombosis y/o hemorragia, disfunción orgánica (insuficiencia renal aguda, daño hepático, hipotensión), con tiempos de coagulación prolongados, dímero D y productos de degradación de fibrinógeno elevados así como trombocitopenia. Se trata de una complicación frecuente en pacientes con leucemia, en especial en LMA M3 y LLA así como en el síndrome de sepsis. La trombocitopenia se presenta por consumo de plaquetas en los coágulos de fibrina formados patológicamente. Su evaluación se realizó mediante pruebas de coagulación especial que incluyeron cuantificación de fibrinógeno, dímero D y productos de degradación del fibrinógeno³⁹. Se trata de una variable cualitativa nominal y se consideró como presente de acuerdo a los criterios utilizados previamente en estudios similares con prolongación del TTPa y la presencia de Dímero D, de no ser así se consideró como ausente. Los niveles de dímero D se midieron el día de la transfusión y fueron cuantificados mediante una prueba de aglutinación de partículas de latex, recubiertas por el antígeno.

Variable cualitativa nominal. Se considero como presente o ausente.

USO DE VANCOMICINA, ANFOTERICINA B Y TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL.

Definición: Los medicamentos como la vancomicina, anfotericina B, y trimetoprim sulfametoxazol han sido relacionados con pobre recuperación plaquetaria^{32,40}. En algunos casos se han encontrado Ac dirigidos contra plaquetas en relación con las drogas mencionadas, y al suspenderla la recuperación de plaquetas se normaliza. Los pacientes neutropénicos con fiebre frecuentemente requieren de múltiples combinaciones de antibióticos y antimicóticos. En este caso se registró el uso de medicamentos, especialmente los que han sido descritos que condicionan refractariedad.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal **PRESENTE** (con uno o más medicamentos) O **AUSENTE**.

VARIABLES PARACLINICAS

ANTICUERPOS CONTRA ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (Ac ANTI HLA):

Definición: Los Ac dirigidos contra antígenos del sistema HLA se relacionan con refractariedad a la transfusión de plaquetas, se ha observado en 18 % de los pacientes multitransfundidos. Su determinación se realizó mediante la prueba de linfotoxicidad contra un panel de linfocitos seleccionado de 20 donadores⁴¹.

Tipo de variable cualitativa

Escala de medición nominal, fue evaluada como PRESENTE O AUSENTE

AC ESPECÍFICOS CONTRA PLAQUETAS (AcEP).

Definición: Este tipo de anticuerpos está relacionado con la refractariedad inmunológica a plaquetas en menor porcentaje que a los anti HLA, sin embargo, su determinación es conveniente para valorar la refractariedad. Se realizaron mediante técnica de Elisa utilizando Kits de GTI-Ppak plus. (Brookfield, WI)

Tipo de variable cualitativa nominal

Escala de medición: nominal se consideró PRESENTE O AUSENTE.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No existe riesgo para los pacientes, la toma de muestras se realizó previo consentimiento por escrito (anexo1), de acuerdo a lo sugerido por el comité de investigación del Hospital de Especialidades, aprobado el día 20 de mayo con el número 101/98. Las ventajas del estudio se verán reflejadas en la racionalización de las transfusiones de plaquetas.

DESCRIPCION OPERATIVA

Fueron incluidos todos aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de novo, éste se realizó con el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso; y con histoquímica e inmunofenotipo se estableció la variedad de leucemia, ya fuera linfoblástica o mieloblástica. Las plaquetas para transfusión se obtuvieron por aféresis con máquinas CS 3000 (BAXTER FENWALL, Maryland, Illinois USA) asegurando cosechas mayores de 3×10^{11} . La transfusión fue decidida por el médico tratante de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente. La recuperación de plaquetas se obtuvo a la hora y 24 horas después de la transfusión de éstas, durante los tres primeros ciclos de quimioterapia. Los antecedentes: embarazos, número de transfusiones previas, se interrogaron durante el ingreso y estancia hospitalaria. La esplenomegalia se midió mediante ultrasonido y clínicamente previo a la transfusión, se determinó la temperatura del paciente durante el momento de la transfusión para el diagnóstico de fiebre, también al momento de la transfusión se determinó si el paciente cursaba con algún tipo de infección y se recibía vancomicina, anfotericina B y trimetoprim sulfametoxazol, y si cursaba o no con CID. Las muestras para la cuantificación de plaquetas y Ac EP y anti HLA se realizó por punción venosa directa; la primera se hizo con máquinas tipo coulter el resto de las pruebas se realizaron mediante las pruebas ya descritas. Los estudios de anticuerpos fueron procesados en el laboratorio de inmunología del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional S XXI.

La refractariedad se obtuvo mediante la fórmula descrita en la que se toman en cuenta el número de plaquetas postransfusión menos la cuenta de plaquetas pretransfusión multiplicado por la superficie corporal del paciente y luego todo esto dividido entre la dosis de plaquetas administrada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis bivariado contrastando cada una de las variables independientes contra la presencia de refractariedad a través de la estimación de riesgos. Aquellas variables significativas en el análisis bivariado fueron nuevamente analizadas con regresión logística múltiple por pasos, se consideró como criterio de inclusión y exclusión un valor de $p < 0.05$. Con aquellas variables seleccionadas a través del análisis de regresión se realizó el índice pronóstico.

RESULTADOS.

Se incluyeron 75 pacientes, 38 (51%) mujeres y 37 hombres (49%), la mediana de la edad fue de 36 años (rango 16 a 86). Cuarenta y un pacientes presentaron LMA, y 34 LLA. De las 38 mujeres estudiadas 21 habían tenido algún embarazo, la mediana de los embarazos fue de 2.

Se evaluaron un total de 132 transfusiones de plaquetas, 76 durante el primer ciclo de inducción a la remisión y 56 en ciclos de intensificación. Quince transfusiones se realizaron en pacientes con LMA M3. Se encontró refractariedad a la transfusión de plaquetas en 53 episodios (40%) a la hora después de la transfusión y en 55 (42%) a las 24 hs. La refractariedad fue similar en los tres diferentes ciclos de quimioterapia. La frecuencia observada de cada una de las variables se encuentra en la tabla 1.

En el análisis bivariado de antecedentes y características clínicas, sólo dos variables fueron clínica y estadísticamente significativas tanto a la hora como a las 24 hs: 1) la presencia de fiebre al momento de la transfusión, RR 1.87 (IC 95% de 1.22-2.88) y 2) la CID RR 1.68 (IC 95% 1.12-2.50) (Tabla 2).

La frecuencia de anticuerpos también resultó clínica y estadísticamente significativa, RR 1.63 (IC 95% 1.63-2.60); sólo fue posible realizar la determinación de anticuerpos en 91 transfusiones por falta de presupuesto. Sin embargo, no hubo diferencia en edad, género, ni tipo de leucemia entre los episodios en que se determinaron y no se determinaron los anticuerpos: edad > 50 años 14/91 vs 12/41; $p=0.10$, varones 52/91 vs 18/41; $p=0.22$, tipo de leucemia LMA 42/91 vs 13/41; $p=0.17$.

En 16/91(18%) pacientes los Ac. HLA fueron positivos, se observó una tendencia entre la frecuencia de anticuerpos positivos y el antecedente de embarazos así como el mayor número de transfusiones, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (Tabla 3).

Diez pacientes de 91 presentaron AcEP positivos (11%). En 5 casos los Ac estaban dirigidos contra HPA-5b/5b, en otros 5 contra HPA-5*/5* y contra HPA-1b/1b, HPA-3b/3b y HPA-4*/. En ningún paciente se encontró que coincidieran ambos tipos de anticuerpos.

En el análisis de regresión logística múltiple en pasos ascendentes donde se incluyeron todas las variables clínicas. Sólo dos resultaron estadísticamente significativas: la CID y la fiebre (tabla 4).

En la tabla 5 (figura 1) se observa la consolidación de la fiebre con la CID. Se forman dos estratos: Estrato I formado por pacientes sin fiebre y sin CID con una probabilidad de presentar refractariedad plaquetaria de 29/93 (31%) estrato II formado por pacientes con fiebre y/o CID con una probabilidad de refractariedad plaquetaria de 24/39 (61.5%). Posteriormente, se consolidó a ésta estratificación clínica, la paraclínica, de anticuerpos –sólo se utilizaron los datos de los 91 pacientes con la medición de Ac-. En la que se obtuvieron tres estratos (figura 2): Estrato I, pacientes sin fiebre y sin CID con posibilidad de refractariedad plaquetaria en el 30.6%. Estrato II: Pacientes con fiebre/CID o Ac positivos con una posibilidad de refractariedad en 50%. Estrato III Con fiebre/CID y Ac positivos con refractariedad en el 83% de los casos.

Tabla 1. Frecuencia de las variables clínicas y paraclínicas

Variable	Proporción	
	n= 132	%
Transfusiones		
≤ 29	33	25
≥ 30	44	33
Esplenomegalia		
Ausente	89	67
Presente	43	33
Fiebre		
Ausente	119	90
Presente	13	10
Infección		
Ausente	77	58
Presente	55	42
CID		
Ausente	101	77
Presente	31	23
MEDICAMENTOS		
Ausente	105	80
Presente	27	20

Tabla 2. Proporción entre las variables analizadas y la presencia de refractariedad a la transfusión de plaquetas en pacientes con leucemia aguda una hora después de la transfusión.

VARIABLE	PROPORCIÓN (%)	RR	IC (95%)	Valor de <i>p</i>
<u>ANTECEDENTES</u>				
GENERO Mujeres Hombres	27/62 (44) 26/70 (37)	1 0.87	0.57-1.33	0.64
EDAD ≤49 a. ≥ 50 a.	44/106 (42) 9/26 (35)	1 0.83	0.47-1.48	1.18
EMBARAZOS No Si	32/82(39) 21/50(42)	1 1.08	0.70-1.64	0.87
TIPO DE LEUCEMIA LMA LLA	31/70 (44) 22/62 (35)	1 1.25	0.81-1.91	0.39
TRANSFUSIONES ≤ 29 ≥ 30	33/87 (38) 19/44 (43)	1 1.14	0.74-1.75	0.69
<u>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</u>				
ESPLENOMEGALIA No Si	34/89 (38) 19/43 (44)	1 1.16	0.75-1.77	0.63
PIEBRE No Si	44/119(37) 9/13(69)	1 1.87	1.22-2.88	0.05
INFECCION No Si	28/77(36) 25/55(45)	1 1,25	0.83-1.89	0.38
CID No Si	35/101(35) 18/31(58)	1 1.68	1.12-2.50	0.03
USO DE MEDICAMENTOS No Si	42/105(40) 11/27(41)	1 1.02	0.61-1.70	0.88
<u>ESTUDIOS PARACLÍNICOS</u>				
Ausencia de Ac	23/65(35)	1		
Prsencia de cualquier Ac HLA y AcEP	15/26 (58)	1.63	1.63(1.02-2.60)	0.05

Tabla 3. Frecuencia de anticuerpos HLA con respecto al número de transfusiones, antecedentes de embarazo.

	ANTICUERPOS HLA		OR (IC 95%)
	NEGATIVOS	POSITIVOS	
	N=75 (%)	N=16 (%)	
TRANSFUSIONES			
MENOS DE 30	48(86)	8(14)	
MAS DE 30	27(77)	8(23)	.574 (.193-1.706)
ANTECEDENTE DE EMBARAZOS			
AUSENTE	53(87)	8(13)	
PRESENTE	21(72)	8(28)	2.524(.838-7.602)8*

$p=0.086$

Tabla 4. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE EN PASOS ASCENDENTES

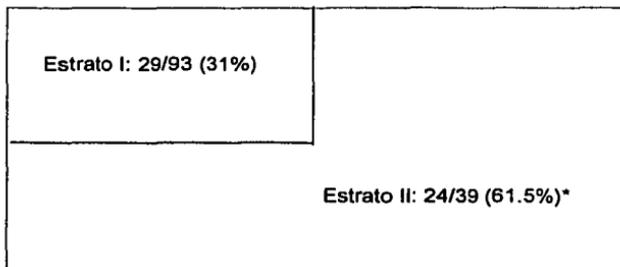
Variable	Exponente	IC 95%	p
CID	2.4448	1.0568-5.6557	0,03
FIEBRE	3.4790	.9884-12.2455	0.052

Tabla 5. CONSOLIDACION CONJUNTA PASO 1

Consolidación de la coagulación Intravascular Diseminada (CID) y la fiebre.

FIEBRE	CID	
	AUSENTE	PRESENTE
AUSENTE	29/93(31%)	15/26 (58%)
PRESENTE	6/8 (75%)	3/5 (60%)

Figura 1. Estados compuestos por la CID y la fiebre asociados a refractariedad plaquetaria en pacientes con leucemia aguda.

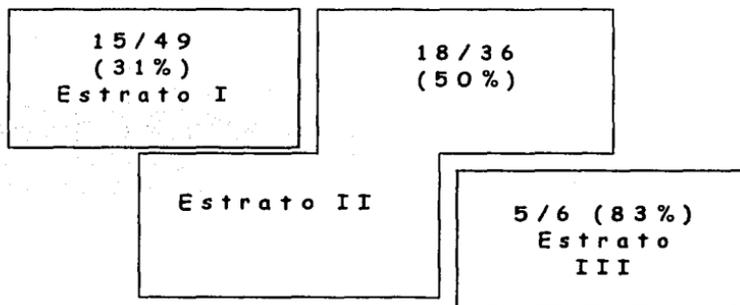


Estrato I = pacientes sin fiebre y sin CID

Estrato II = pacientes con fiebre y con CID

* $p = 0.024$

Figura 2. Consolidación conjunta fiebre/CID, Anticuerpos específicos plaquetarios y anticuerpos HLA en pacientes con leucemia aguda refractarios a la transfusión de plaquetas.



Estrato I, pacientes sin fiebre y sin CID con posibilidad de refractariedad plaquetaria en el 30.6%.

Estrato II: Pacientes con fiebre/CID o Ac positivos con una posibilidad de refractariedad en 50%.

Estrato III Con fiebre/CID y Ac positivos con refractariedad en el 83% de los casos.

DISCUSION

La refractariedad plaquetaria es un problema frecuente que se presenta en los pacientes con múltiples transfusiones. Su incidencia varía de un 30 a 60%. Las causas que pueden originar refractariedad pueden ser de dos tipos inmunológicas y no inmunológicas. Dentro de las inmunológicas se encuentran los AchLA y AcEP, y en las no inmunológicas la sepsis, esplenectomía, fiebre, esplenomegalia, etc. Durante los últimos años, se ha observado predominio de las causas no inmunológicas sobre las inmunológicas explicado por diversas situaciones, como el uso de productos leucorreducidos, así como esquemas de quimioterapia cada vez más intensos; no obstante la alosensibilización continua siendo un problema⁴². Estos factores no inmunológicos o clínicos se observan frecuentemente en pacientes con leucemia aguda quienes requieren de múltiples transfusiones de plaquetas durante el tratamiento de quimioterapia.

En el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de novo, tanto linfoblástica como mieloblástica. Ambos grupos recibieron esquemas de quimioterapia mielosupresores y la transfusión se indicó con fines profilácticos en el 90% de los casos. Las plaquetas para transfusión se obtuvieron por medio de aféresis con menos de 5 días de almacenamiento. Todas las transfusiones fueron ABO compatibles.

La prevalencia de refractariedad plaquetaria fue acorde con lo reportado en otros estudios²⁸⁻³³, del 40% a la hora y de 42% a las 24 horas. No encontramos diferencias entre las dos tomas. Se ha observado que la presencia de alosensibilización se asocia con mayor frecuencia a refractariedad temprana

(primeras 2 horas) y que los factores no inmunitarios afectan la recuperación plaquetaria a las 24 hs, aunque esto no siempre se cumple⁴³.

Los dos factores mayormente relacionados con refractariedad plaquetaria fueron la CID y la fiebre, nuestros resultados coinciden con lo informado por otros autores: en el estudio realizado por Bishop y col.²⁸ los seis factores que tuvieron mayor influencia en el IC a la hora fueron la esplenectomía, TMO, CID, uso de anfotericina B intravenosa, esplenomegalia y el grado de Ac HLA, en 133 pacientes con falla medular donde el 52 % de los pacientes tenían leucemia, 25% tumores sólidos y 19% linfomas. Doughty y col.²⁹ encontraron que los factores asociados a refractariedad fueron con frecuencia múltiples, siendo la combinación más frecuente: la fiebre, infección y terapia antibiótica.

Es importante destacar que la fiebre fue el principal factor clínico asociado con refractariedad y que esta se ha observado en la mayor parte de los estudios²⁸⁻³³. Llama la atención que desde épocas muy tempranas en la historia de la terapia transfusional con plaquetas (1973) Higby y col.⁴⁴ observaron en 21 pacientes con leucemia, que la fiebre precedió a la hemorragia grave en 10 de 13 pacientes, sugiriendo que la infección quizás iniciara el sangrado en los pacientes trombocitopénicos, sin embargo, en nuestro estudio la fiebre por sí sola fue significativa, independientemente de la infección. Se desconoce el mecanismo por el cual la fiebre ocasiona mayor consumo de plaquetas. Es posible que por la acción de citocinas circulantes que originan la fiebre, tales como la IL-1 y del FNT en el hipotálamo resultando en la secreción de prostaglandina E₂ se active el endotelio con expresión de moléculas de adhesión y actividad procoagulante así como a los macrófagos del sistema reticuloendotelial y con ello se produzca un aclaramiento

mayor de las plaquetas; que explique la asociación de la fiebre a la refractariedad plaquetaria⁴⁵.

Todos los pacientes que presentaron fiebre se encontraban con infección, neutropenia y recibiendo tratamiento antibiótico. Se ha observado que la fiebre asociada a transfusión, también puede relacionarse con refractariedad³³. La cual no fue considerada en el estudio, sin embargo sólo uno de los pacientes tuvo Ac HLA positivos.

La CID fue la otra situación clínica asociada a refractariedad plaquetaria similar a lo reportado por Bishop²⁸ quien encontró que la CID reduce el IC en un promedio de $4.1 \times 10^9/L$. Observamos CID en 31 (23%) episodios de transfusión, nuestra prevalencia de CID puede parecer alta, sin embargo, puede ser explicada por la alta prevalencia de LMA M3 (25%) en nuestra población, la cual coincide con lo informado por Lobato y Ruíz Arguelles^{21,46}. Otro factor que puede explicar la frecuencia de CID es que a que todos nuestros pacientes se encontraban en mielodepresión post quimioterapia. En un estudio de pacientes con LLA la prevalencia de CID se incremento de 12% a 78% una vez que iniciaron quimioterapia de inducción⁴⁷, en nuestro estudio la mayor parte de casos de CID se observaron durante la inducción (90%).

La trombocitopenia observada en la CID se explica por varios factores: coagulopatía por consumo, episodios de sangrado; supervivencia de las plaquetas disminuida, posiblemente por lisis asociada a complemento⁴⁸. Todos estas situaciones afectan no solo las plaquetas propias del paciente sino también, las plaquetas transfundidas, lo cual puede explicar la refractariedad.

El diagnóstico de CID en pacientes con leucemia y mielodepresión, es difícil, debido a que la trombocitopenia que es uno de los datos pivotes para el diagnóstico de CID, se encuentra presente a consecuencia de la falla medular. Por otro lado los pacientes con leucemia aguda y otros procesos inflamatorios pueden cursar con dímero -D incrementado sin que esto sea necesariamente por CID. De acuerdo con estudios sobre refractariedad plaquetaria se consideró entonces con el diagnóstico de CID sólo en los pacientes que presentaran el TTPa prolongado y el dímero D elevado pues con esta asociación es posible aumentar la sensibilidad de la prueba en un 98% ⁵⁰. Llamó la atención, que no en todos los pacientes se observó un cuadro clínico típico de CID y sólo se encontraron alteraciones en las pruebas de laboratorio, lo cual fue suficiente para que se presentara la refractariedad.

La CID se asocia con frecuencia a infección, en este estudio se presentó en 17 pacientes, siendo refractarios 8 de ellos.

La esplenomegalia a diferencia de otros estudios no influyó en la refractariedad; se sabe que el tamaño del bazo influye en la vida media de las plaquetas. Hussein y col.⁵¹ encontraron que 16 pacientes de 66 con esplenomegalia palpable tuvieron IC mayores de 7500 y que en la mayoría de ellos el bazo fue menor de 5 cm del borde costal izquierdo. Es posible que esto explique el por qué la esplenomegalia no fue significativa ya que los pacientes con leucemia aguda por lo regular presentan esplenomegalia leve. De tal forma que a pesar de ello se pueden beneficiar con la transfusión de plaquetas. Algunos autores^{3,51} han propuesto que los pacientes con leucemia aguda pueden cursar con disfunción esplénica secundaria a la misma enfermedad, a la quimioterapia o a otros factores, y que por este motivo no se afecte la supervivencia de las plaquetas.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

El uso de medicamentos es otro aspecto sumamente importante a considerar en los pacientes en mielodepresión post quimioterapia, aproximadamente el 70 % presenta infecciones graves durante este periodo, requiriendo de la administración de antibióticos entre los que se encuentran la vancomicina²⁹, que ha sido reportada como un fármaco que puede afectar la vida media de las plaquetas transfundidas, así como la anfotericina B intravenosa y el trimetoprim sulfametoxazol. En nuestro estudio incluimos los tres fármacos en una sola variable pero no encontramos diferencias significativas, lo cual fue también es acorde con otros autores.

Las otras variable como: transfusiones previas, el antecedente de embarazos, así como el género, no parecen tener mucho peso.

Los factores inmunológicos, es decir la presencia de AC HLA y ACEP también fueron estadísticamente significativos, Alcorta y col. encontraron 16 casos (31%) de pacientes con AchLA positivos en los pacientes refractarios y en el análisis multivariado los AchLA y la fiebre mantuvieron su asociación a la refractariedad. Nuestra incidencia fue menor a lo informado por este autor 16/91(18%) pero coincide con otros informes^{52,53}. Debido a su menor incidencia -comparados con los factores clínicos-, se tiende a menospreciar su importancia, sin embargo, en casos donde no se observe otra situación clínica adversa o aún con ella, si el paciente presenta datos de hemorragia y refractariedad plaquetaria es importante realizar estudios que permitan identificar dichos anticuerpos, en caso de corroborarse su positividad buscar alternativas terapéuticas útiles para el manejo de la alosensibilización como es el uso de Inmunoglobulina G y la transfusión de plaquetas HLA compatibles^{54,55}.

De acuerdo a nuestros resultados se pudo establecer un índice pronóstico que puede ser especialmente útil para decidir la terapia transfusional en pacientes con leucemia aguda. La presencia de fiebre por sí sola predice la probabilidad de que los pacientes presenten refractariedad en un 31%, la asociación entre CID y fiebre predice en un 62% , la presencia de anticuerpos más estos factores se puede asociar a 83% de refractariedad.

CONCLUSIONES:

La fiebre y la CID fueron los dos factores clínicos mayormente asociados con refractariedad plaquetaria, en conjunto explican un 62% de refractariedad; los anticuerpos (HLA y específicos plaquetarios) fueron también importantes, aunque menos frecuentes, la presencia de estos tres situaciones puede asociarse a refractariedad en el 83% de los casos. Con base en nuestros resultados, los pacientes que presenten algunos de estos factores o la conjunción de ellos deben de ser vigilados estrechamente y posiblemente transfundirse con mayor frecuencia que otro tipo de pacientes, ante el peligro de que ocurran complicaciones hemorrágicas graves. Son necesarios estudios prospectivos que permitan evaluar la utilidad de este índice pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Are AJ, Collar SB, Platelet morphology, biochemistry and function. Beutler E, Lichtman M. Williams Hematology . 5 ed. 1995. PP 1161-1201.
2. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962;266:905-909.
3. Kelton GJ, Carter JC, Bebenek G y col. The Relations Among platelet Associated IgG, platelet lifespan and Reticuloendotelial Cell Function. *Blood* 1984;64: 1434-38.
4. Murphy M.F., Waters A.H. Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol* 1985; 60: 409-14.
5. Lalezan Parviz and Driscoll ann M. Ability of thrombocytes to acquire HLA specificity from plasma. *Blood* 1982;59: 167-170.
6. Shiffer Ac. Prevention of alloimmunization against platelets 1991;77:1-4.
7. Gmur J, Von Felten A, Osterwalder B. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood* 1983; 62: 473-79.
8. Uhrynowska M, Zupanska B. Platelet-specific antibodies in transfused patients. *Eur J Aematol* 1996;56:248-251.
9. Taaning E, Simonsen A, Hjelms E, Svejgaard A, Morling N. Platelet Alloimmunization after transfusion. *Vox Sang* 1997;72:238-241.
10. Brand A, Sintnicolaas K, Claas FH, Eernisse J. ABH antibodies causing platelet transfusion refractoriness. *Transfusion* 1986;26:463.

11. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucasi FG and Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *BJ Haematol* 1990;75:408-413.
12. Rebullá P. In vitro and in vivo properties of various types of platelets. *Vox Sang* 1998; 74 (suppl.2) : 217-222.
13. Murphy S, Heaton W, Rebullá P. Platelet production in the old world-and the new. *Transfusion* 1996;36:751-54
14. Phillips GL, Reece DE, Chepherd JD y col. High-Dose Cytarabine and Daunorubicin Induction and Postremission Chemotherapy for the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Adults. *Blood* 1991;177:1429-35.
15. Wiernik HP, Banks LCP, Case CD y col. Cytarabine Plus Idarubicin or Daunorubicin as Induction and Consolidation Therapy for Previously Untreated Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1992;79:313-19.
16. Chávez Sánchez Gabriel, Morales Polanco Manuel, Meillón García Luis A, Mariscal Guillén Cecilia, Pizzuto Chávez J. Avances Terapéuticos en la leucemia aguda no linfoblástica del Adulto. Experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Gac Med Mex* 1992; 128:215-223.
17. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematology-Oncology Clinics of North America* 1993;7:293.
18. COMPENDIO DE REGISTRO HISTOPATOLOGICO DE NEOPLASIAS EN MEXICO. Morbilidad y Mortalidad trienio 1993-1995, tendencia 1990-94. *Epidemiología de la Secretaría de Salud*. Editor Rafael Luna 1997 pp. 87-92.

19. Tornebohm E, Lockner D, Paul C. A retrospective analysis of bleeding complications in 438 patients with acute-leukaemia during the years 1972-1991. *Eur J Hematol* 1993;50:160-67.
20. Avilés A, Ambriz R, Granados N, Chávez J, Sinco A, Pizzuto J. Causas de Muerte en Leucemia Aguda. *Rev Inv Clin* 1983;35: 33-39.
21. Lobato-Mendizabal, E, Ruíz-Argüelles G, Gómez-Almaguer D, Ganci Cerrud G, Lozano De la Vega A, Labardini Méndez J. Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ. *Rev Inves Clin* 1991; 43:215-222.
22. Beutler E. Platelet transfusions: The 20,000 /ml Trigger. *Blood* 1993;;81:1411-1413.
23. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB y col. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusions practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995;35:498-502.
24. Slichter JS, Corash L, Chiffer A Ch, Kickler T. Newer Approaches to Platelet Transfusion Therapy. *Hematology* 1996. Education Program American Society of Hematology 1996 pp 119-131.
25. Heyman MR, Schiffer CA. Platelet transfusion to patients receiving chemotherapy. In Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA, eds. *Principles of transfusion medicine*. 2nd de. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:263-73.
26. Slichter SJ, Principles of platelet transfusion therapy. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Siberstein LE, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 2nd de. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1987-2006.

27. Normas para Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión de la Asociación Americana de los Bancos de Sangre 15 a Ed. 1993 pp 395-401.
28. Bishop FJ, McGrath K, Wolf MM, Mathews PJ, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusion. *Blood* 1988; 71:383-387.
29. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P y col. Relative Importance of Immune and Non-Immune Causes of Platelet Refractoriness. *Vox San* 1994;66:200-5.
30. Mc Farland GJ, Anderson JA, Slichter JS. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol* 1989;77:380-86.
31. Fabris F, Soini B, Sartori E, Randi M, Luzzatto G, Girolami A. Clinical and laboratory factors that affect the post-transfusion platelet increment. *Transfusion Sci* 2000;23:63-68.
32. Bock M, Muggenthaler H, Schmidt U, Heim M. Influence of antibiotics on posttransfusion platelet increment. *Transfusion* 1996;36:952-954.
33. Alcorta I, Pereira A, Ordinas A. Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: a case-control study. *Br J Haematol* 1996;93:220-224.
34. Meehan K, Matias C, Rathore S, Sandler S, Kallich J, LaBrecque J, Erder H, Schulman K. Platelet transfusions: Utilization and associated costs in a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2000;64:251-256.
35. Howard JE, Perkins HA. The Natural History of alloimmunization to platelet. *Transfusion* 1978;18:496-503.
36. Dutcher J, Shhiffer CA, Aosner J, Wiernik PH. Alloimmunization following platelet transfusion: the absence of a dose response relationship. *Blood* 1980;57: 395.

37. Larson SM, Tuell SH, Moores KD, Nelp WB. Dimensions of the normal adults spleen scan and prediction of spleen weight. *J Nucl Med.* 1971;12:123-26.
38. Bodey. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1610.
39. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation : Objective Criteria for Clinical and Laboratory Diagnosis and Assessment of Therapeutic Response. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995;1: 3-23
40. Cristie JD, Van Buren N, Lennon SS, and Putnam JL. Vancomycin-Dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusions in patients with leukemia. *Blood* 1990;75:518-523.
41. Terasaki PL, Benocco D, Parks MS, Osturk G, and Imachi Y. Microdotlet testing for HLA-A,-B,-C, and -D antigens. *Am J Clin Pathol* 1978;69:103-07.
42. Brand A, Alloimmune platelet refractoriness: incidence declines, unsolved problems persist. *Transfusion* 2001;41:724-26
43. Daly PA, Shiffer CA, Aisner and Wiernik PA. Platelet transfusion therapy: one-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA* 1980;243:435-38.
44. Higby D.J., Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic Treatment of Thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusión* 1974;14:440-446.
45. Saper CB and Breder CD, The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994;330:1880-86.
46. Ruiz Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in mexican mestizos. *Blood* 1997;89:348-349.

47. Sarris AH, Kempin S, Berman E, Michaeli J, Little C, Andreeff M, Gee t, Straus D, Gansbacher B, Filippa D, Glaser B, Clarkson B. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:1305-1310.
48. Granick HR, Marchesi S, Givelber MD. Intravascular Coagulation in Acute Leukemic Clinical and Subclinical abnormalities. *Blood* 1972;40:708.
49. Granick HR, Marchesi S, Gilvelber MD. Intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and subclinical abnormalities. *Blood* 1972;40:709.
50. Bick RL, Baker W. Diagnostic Efficacy of the D-dimer assay in DIC and related disorders. *Thromb Res* 1992;65:785.
51. Hussein MA, Lee E J, Shiffer CA. Platelet transfusions administered to patients with splenomegaly. *Transfusion* 1990;30:508-510.
52. Kroll H, Kiefel V, Santoso S. Clinical Aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* 1998;74:345-354.
53. Holohan TV, Terasa Ki Pl, Deisseroth AB. Suppression of transfusion-related alloimmunization in intensively treated cancer patients. *Blood* 1981;58: 122.
54. Zeigler ZR, Shadduck RK, Rosenfeld CS, Intravenous gammaglobulin decreases platelet-associated IgG and improves transfusion responses in platelet refractory states. *Am J Hematol* 1991;38:15-19.
55. Duquesnoy RJ, Filip DJ, Rodney GE. Successful transfusion of platelet "mismatched" for HLA antigens to alloimmunized thrombocytopenic patients. *Am*