

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
SUBDIRECCION DE NEONATOLOGIA

"TRANSFUSION AUTOLOGA PARA NEONATOS  
UTILIZANDO SANGRE PLACENTARIA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

**N E O N A T O L O G I A**

P R E S E N T A :

**DRA. MARIA FERNANDA SIENRA OCHOA**

DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. JOSE MANUEL DELGADILLO AVENDAÑO  
DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

2004

7



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.

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**AUTORIZACION DE TESIS**

**“TRANSFUSION AUTOLOGA PARA NEONATOS UTILIZANDO  
SANGRE PLACENTARIA”**

**DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



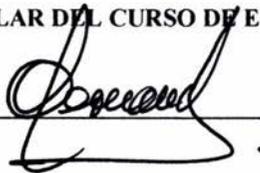
---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**



**DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**



---

**DR. JOSE MANUEL DELGADILLO AVENDAÑO  
DIRECTOR DE TESIS**



---

## INDICE

Indice.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	5
Fisiopatología de la Anemia del prematuro.....	6
Impacto fisiológico de la Anemia del prematuro.....	8
Transfusión en el recién nacido pretérmino.....	12
Uso de sangre placentaria autóloga.....	15
Características de la sangre fetoplacentaria.....	15
Antecedentes.....	18
Beneficios de la transfusión de sangre placentaria autóloga en prematuros.....	20
Métodos de obtención de la sangre placentaria.....	22
Cambios bioquímicos secundarios al almacenamiento de la sangre placentaria.....	28
Complicaciones asociadas a la transfusión de sangre placentaria.....	31
Conclusiones.....	33
Referencias Bibliográficas.....	35

## INTRODUCCION

Los recién nacidos y en particular los prematuros, reciben múltiples transfusiones de eritrocitos las primeras semanas de vida. Los riesgos vinculados con la exposición a sangre donada son principalmente la adquisición de infecciones, la exposición a antígenos eritrocitarios y la posibilidad del desarrollo de enfermedad injerto vs. huésped; por lo que han surgido un conjunto de estrategias dirigidas a eliminar o minimizar las transfusiones en recién nacidos. Dentro de estas estrategias se encuentra la recolección de sangre placentaria autóloga y almacenamiento de la misma y su administración posterior como tratamiento de la anemia en los recién nacidos prematuros.

El Instituto Nacional de Perinatología atiende aproximadamente 5800 nacimientos al año, de los cuales el 20% son recién nacidos pretérmino (26-37 semanas de gestación) y de éstos en 21% tienen un peso entre 700 y 1500 gr, quienes por la morbilidad asociada al peso y edad gestacional requieren en promedio de 2 a 3 transfusiones durante las dos primeras semanas de vida. Durante los eventos de transfusión de sangre heteróloga el neonato recibe sangre de varios donadores y se somete al riesgo de adquisición de infecciones bacterianas y virales, así como a sensibilización por exposición a antígenos. Por otro lado la disponibilidad de sangre en las diferentes unidades médicas es escasa y la falta de una cultura que permita tener las reservas suficientes de éste tejido obligan a optimizar éste recurso.

Esta monografía pretende dar a conocer la utilidad de la sangre obtenida de cordón umbilical al momento del nacimiento, el mecanismo de su recolección y los factores relacionados con el almacenamiento y conservación de la misma, para proponerla como una fuente de sangre autóloga. Pretendemos que ésta revisión sirva como base para la realización de estudios posteriores que evalúen la seguridad de la sangre placentaria y que un futuro el neonato pueda recibirla, otorgándole el beneficio y seguridad de la autotransfusión.

## OBJETIVOS

1. Definir las características de la sangre fetoplacentaria.
2. Mencionar la utilidad de la sangre placentaria autóloga.
3. Establecer los beneficios de la transfusión autóloga en prematuros.
4. Mencionar los métodos de obtención de la sangre placentaria.
5. Establecer los beneficios de la transfusión autóloga en neonatos prematuros.
6. Establecer los cambios bioquímicos más importantes presentados durante la conservación de sangre placentaria.
7. Determinar las complicaciones asociadas a la transfusión de sangre placentaria.

## FISIOPATOLOGIA DE LA ANEMIA DEL PREMATURO

Durante las primeras semanas de vida, todo lactante experimenta una declinación de la masa eritrocitaria circulante (hematocrito o concentración de hemoglobina en sangre), que depende de factores fisiológicos y, en prematuros enfermos de pérdidas de sangre por flevotomía. En lactantes a término saludables la cifra de hemoglobina más baja rara vez disminuye a menos de 9 gr/dl a una edad aproximada de 10 a 12 semanas. Esta declinación es más temprana, y más pronunciada, en prematuros, incluso en aquellos sin enfermedades complicantes. Cuanto menor sea el peso al nacer, mayor será la disminución de la concentración de hemoglobina, así, la concentración media de hemoglobina disminuye alrededor de 8 gr/dl en prematuros que pesan 1.5 kg y a 7 gr/dl en los que pesan menos de 1 kg. Estos cambios en las concentraciones de hemoglobina se han denominado "anemia fisiológica del recién nacido", aunque algunos de éstos niños pueden presentar síntomas de anemia y requerir de transfusión. (figura 1)

Los factores relacionados con la anemia del prematuro son:  
1) Reducción de la vida media del eritrocito y 2) Disminución de la actividad eritropoyética que se evidencia por el bajo recuento reticulocitario y por la disminución de los elementos eritroides en la médula ósea. (1)

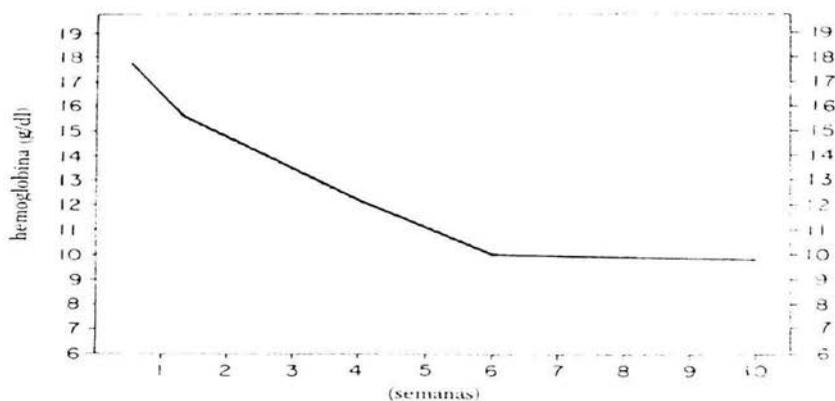
Uno de los motivos clave por el cual las concentraciones de hemoglobina son más bajas en prematuros, es la producción relativamente disminuida de Eritropoyetina (EPO) en respuesta a la anemia. Las células progenitoras eritroides en la sangre y la médula ósea de prematuros muestran bastante capacidad de respuesta a la EPO in vitro, por lo que la principal causa de anemia en el prematuro es la producción inadecuada de EPO, más que la respuesta anormal de los progenitores eritroides a este factor de crecimiento. No está bien definidos los mecanismos de los cuales depende la producción disminuida de EPO en prematuros. Un mecanismo de importancia manifiesto es el hecho de que en las primeras semanas de vida los prematuros dependen del hígado como sitio primario de producción de EPO. Como se establece en estudios de corderos, la producción de EPO en fetos normales empieza en el hígado seguida por la producción en riñones, al nacer el hígado sigue produciendo el 70 al 75% de la EPO en respuesta a la anemia siendo el hígado menos sensible a la anemia y la hipoxia hística que los riñones. Otro mecanismo que posiblemente contribuye a las cifras bajas de EPO es el balance de metabolismo (depuración) y producción. Datos obtenidos a partir de los lactantes humanos sugieren que las concentraciones plasmáticas bajas de EPO pueden depender de la depuración o volumen de distribución incrementado de ésta hormona en recién nacidos en comparación con los adultos. Los factores fisiológicos que influyen sobre los aspectos biológicos de la EPO tienen importancia crítica en la patogenia de la anemia neonatal, así como el crecimiento rápido en etapas tempranas de la vida, con necesidad de gran incremento de la masa eritrocítica. (2)

Existen también factores nutricionales que pueden acentuar la disminución normal de la concentración de hemoglobina. Los nutrientes que generalmente

desempeñan un papel confuso en la anemia del prematuro son: el hierro, vitamina E y ácido fólico.

Más aún, otro factor práctico contribuidor, es la necesidad de muestreo repetido de sangre más frecuente en recién nacidos prematuros, y la pérdida proporcional más grande de eritrocitos por que sus volúmenes circulantes son más pequeños. (3)

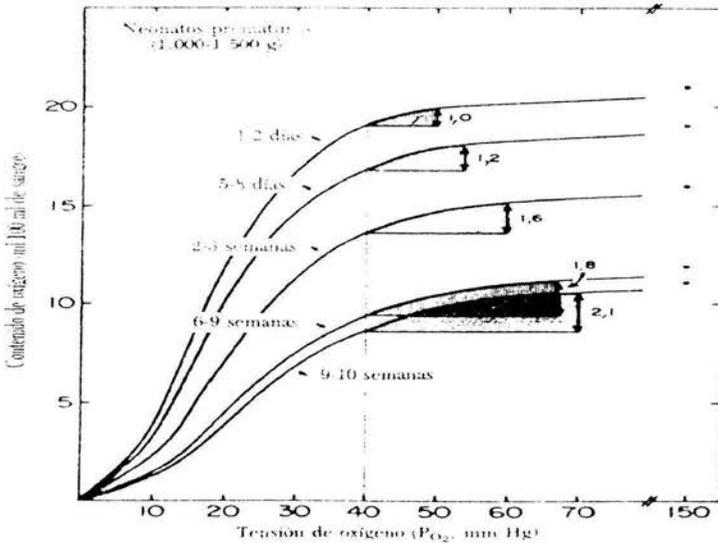
Aunque se han intentado minimizar el muestreo, usar dispositivos de vigilancia percutánea y el uso de micrométodos para pruebas de laboratorio, el volumen medio de sangre extraído para muestras ha variado de 0.8 a 3.1 ml/k/día durante la primera semana de vida. Cuando los volúmenes extraídos se expresan en cuanto a la pérdida total de glóbulos rojos, dichos volúmenes en el transcurso de una hospitalización completa varían del 30% a más del 300% del volumen eritrocitario circulante del recién nacido presente al momento del nacimiento. Debido a la respuesta eritropoyética disminuida a la anemia, esas pérdidas podrían conducir a anemia grave en el transcurso de un periodo breve, a menos que el hematocrito se conserve mediante transfusiones. (2)



**Figura 1.** Disminución del nivel de hemoglobina durante las 10 primeras semanas de vida en recién nacidos sanos pretérmino con peso al nacer de 1000 a 1500 gr. (Oski FA, Naiman LJ. Problemas hematológicos en el recién nacido 3a. de Edición Argentina. Editorial Médica Interamericana; 1986: 89)

## IMPACTO FISIOLÓGICO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO

Los lactantes pretérmino que toleran bajos niveles de hemoglobina logran mantener una adecuada oxigenación tisular gracias a respuestas compensadoras que acompañan a la anemia tales como: aumento del gasto cardíaco que suele reflejarse con taquicardia, incremento del esfuerzo respiratorio para mejorar la  $PaO_2-SaO_2$  o disminuir la  $PCO_2$ , con el fin de compensar la acidosis metabólica, reflejados por taquipnea; aumentos de la extracción de oxígeno o incluso reducciones del  $V_{O_2}$  para disminuir la proporción de la extracción de oxígeno, reflejados por disminuciones de la actividad, o incrementos en la eritropoyesis reflejados por aumentos de las cifras de reticulocitos o eritropoyetina (fenómeno que no ocurre efectivamente en el recién nacido pretérmino). (1,4) Los estudios de Stockman y colaboradores indican que el neonato prematuro se adapta a la disminución de la concentración de hemoglobina facilitando la liberación de oxígeno y aumentando la extracción de oxígeno de la sangre. La capacidad sanguínea de liberación de oxígeno y la cantidad de oxígeno que teóricamente es cedida a los tejidos, aumenta progresivamente desde el nacimiento. (figura II)



**Figura II.** Capacidad de liberación de oxígeno de la sangre en diversas edades desde el nacimiento en neonatos prematuros con peso de 1000 a 1500 g considerando una saturación arterial de oxígeno de 95% y una  $P_{O_2}$  venosa mixta de 40 mmHg (Papadopoulos D. y cols. *Pediatr. Res.* 5:535, 1971)

La mayor liberación de oxígeno se produce por la desviación gradual de la curva de disociación de la hemoglobina a medida que disminuye la hemoglobina fetal y aumenta la concentración de 2, 3-difosfoglicerato eritrocitario. La posición de la curva de disociación de oxihemoglobina y la concentración de hemoglobina determinan la respuesta de eritropoyetina del niño. Los niños con niveles mayores de hemoglobina fetal y mayor afinidad de la oxihemoglobina manifiestan mayor actividad de la eritropoyetina plasmática, en concentraciones de hemoglobina comparables, que los que poseen menor cantidad de hemoglobina fetal. Esta desviación de la curva de disociación de oxihemoglobina no siempre permite cubrir la demanda de oxígeno del lactante y, por lo tanto, para aumentar la cantidad de oxígeno disponible, aumenta la extracción del mismo. Esto se refleja por una disminución de la tensión venosa central de oxígeno hasta valores de 25 mmHg. Los niños con tensiones venosas centrales de oxígeno menores tienen mayor concentración de eritropoyetina plasmática y mayor frecuencia cardíaca en reposo.

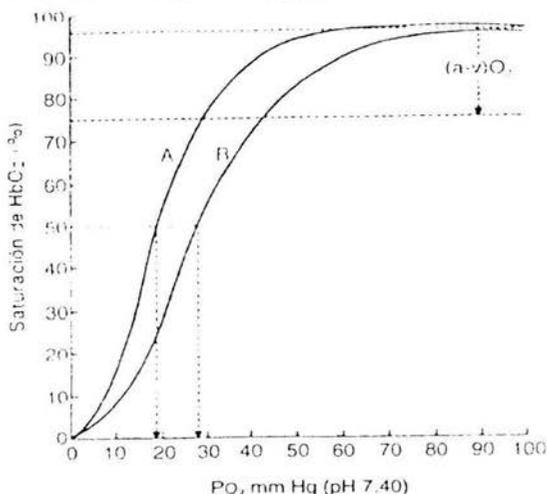
En el niño prematuro con estado nutricional óptimo la concentración de hemoglobina comienza a aumentar a los 2 a 3 meses de edad y a los 5 meses alcanza valores promedio similares a los observados en el neonato de término. Sin embargo, a pesar de los mecanismos compensadores ya descritos algunos recién nacidos o lactantes pretérmino de bajo peso presentarán síntomas de anemia.

Las consecuencias agudas y crónicas de la anemia reflejan los efectos relacionados de aporte inadecuado de oxígeno, en especial cuando las respuestas compensadoras han fracasado. Es posible que esas consecuencias se manifiesten por: 1) disfunción de órganos; 2) respiraciones periódicas o apnea; 3) actividad disminuida, letargia y alimentación deficiente; 4) crecimiento y desarrollo inadecuados; 5) recuperación insatisfactoria después de una condición que genere estrés, o reserva inapropiada para responder a una situación de este tipo relacionada con incremento en la demanda de oxígeno, y 6) metabolismo anaerobio/acidosis láctica metabólica. Esas manifestaciones compensadoras o consecuentes se han usado, o podrían usarse como marcadores de anemia importante que puede requerir intervención para aumentar las respuestas compensadoras, o la masa eritrocítica por medio de transfusión o administración de eritropoyetina. Aún cuando muchos de estos indicadores de anemia importante en el aspecto fisiológico pueden ser bastante sensibles, a menudo son inespecíficos, y también los afectan otras variables o situaciones. Además, la cifra de hematocrito o hemoglobina tienden a correlacionarse mal con estos indicadores en muchos lactantes. (4)

Wardrop y colaboradores (5) sugirieron que la variación de los síntomas en los lactantes con grados similares de anemia se relaciona con las cifras variables de oxígeno disponible vinculados con la capacidad de descarga de oxígeno; esta última, como una función de la concentración de hemoglobina y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, está descrita por la posición de la curva de disociación de hemoglobina-O<sub>2</sub> o P50 (es decir, tensión de oxígeno a la cual la hemoglobina tiene saturación del 50%). El oxígeno disponible está definido como el volumen de

oxígeno liberado por 100 ml de sangre, calculado a partir de la P<sub>O2</sub> arterial medida, y una P<sub>O2</sub> supuesta de 20 mmHg en sangre venosa o mixta. Wardrop y colaboradores observaron que el indicador más preciso que se correlacionó con la anemia sintomática desde el punto de vista fisiológico, fue un oxígeno disponible de menos de 7 ml de O<sub>2</sub>/dl. Si bien hubo correlación estrecha entre ese valor umbral de oxígeno disponible y los síntomas de anemia en lactantes individuales, ni la cifra calculada de oxígeno disponible, ni los síntomas, se correlacionaron bien con concentración de hemoglobina o el hematocrito en lactantes individuales (5) Esto explicaría en parte, la variación de la presencia o ausencia de síntomas de anemia entre lactantes, a cifras variables de hemoglobina.

El efecto del oxígeno disponible también está influido por las demandas hísticas en general de oxígeno, la extracción del mismo, así como el PH en los tejidos, la temperatura corporal, y la hemoglobina fetal en contraposición con la de adulto, niveles de 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato) y otros por el estilo que, a su vez afectan la P<sub>50</sub>. (figura III)



**Figura III.** Curva de disociación de oxihemoglobina (HbO<sub>2</sub>). La curva A representa relación fetal-neonatal desviada a la izquierda, P<sub>50</sub>=19 mmHg, y la B, la relación normal en adultos P<sub>50</sub>=27 mmHg. Esas curvas pueden desviarse por cambios de temperatura, presión parcial de CO<sub>2</sub>, PH y cifras de 2,3-DPG, así como por los porcentajes de HbF y A-vO<sub>2</sub>=diferencia arteriovenosa de oxígeno; P<sub>O2</sub>=tensión de oxígeno. (Sacks LM, Papadopoulos D. Hemoglobin-oxigen interactions. Semen Perinatol 8:169, 1984)

Desde el punto de vista práctico es bueno recordar como cambia normalmente la concentración de hemoglobina después del nacimiento y así considerar la anemia del prematuro en 3 etapas:

- a) "Precoz o Inicial" (en cuidado intensivo y/o mientras dura la etapa crítica de la morbilidad asociada a la prematurez: Enfermedad de Membrana Hialina, Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrosante, Apneas, etc y generalmente asociada a toma repetida de muestras sanguíneas)
- b) "Intermedia" (en cuidado intermedio, pacientes con mayor estabilidad, asociada a bajo peso y deficiencias nutricionales)
- c) "Tardía" (cerca del alta o en la post-alta) (6)

Una consideración especial son los recién nacidos pretérmino que desarrollan enfermedad pulmonar crónica cuya anemia es tema de estudio y controversia.

En resumen, el efecto fisiológico de la anemia refleja aporte inadecuado de  $O_2$  para satisfacer las demandas funcionales, y las demandas de  $O_2$  del lactante; empero, es posible que las respuestas compensadoras excesivas a la postre cancelen su beneficio. Por ejemplo, el gasto cardíaco alto o la taquicardia pueden aumentar el trabajo o el esfuerzo cardíaco. Es posible que la taquipnea en un intento por incrementar el ingreso de  $O_2$ , y compensar la acidosis láctica, aumente el trabajo de la respiración; así como, esos 2 tipos de respuestas compensadoras incrementarían la demanda de  $O_2$  durante un periodo de aporte disminuido. Otras consecuencias de la anemia, como la apnea o respiración periódica creciente, concentraciones sanguíneas de lactato cada vez más altas, o proporciones altas de extracción de  $O_2$ , de 0.4 o más pueden resultar nocivas. Es posible que esas respuestas compensadoras, y las consecuencias potenciales de la anemia, ante una fase de crecimiento rápido del recién nacido y demanda metabólica anabólica aumentada conduzcan a crecimiento y desarrollo subsecuentes inadecuados. Esto refleja más la necesidad de valoración e intervención apropiadas y oportunas que requieren un entendimiento del impacto fisiológico de la anemia en recién nacidos. (3)

## TRANSFUSION EN EL RECIEN NACIDO PRETERMINO

Los recién nacidos, en particular los prematuros reciben múltiples transfusiones de eritrocitos en la primera semana de vida. Se mencionan que por lo menos cuatro factores predisponen a estos niños a la práctica de transfusión frecuente:

1. El volumen de muestras de sangre para pruebas de laboratorio en el transcurso de las primeras semanas de vida asociado a enfermedades principalmente de índole respiratorio inherentes a la prematurez.
2. La extraordinaria tasa de crecimiento, que se acompaña de aumento proporcional del volumen sanguíneo, necesitando una alta tasa de producción de eritrocitos nuevos.
3. Un lapso de vida corto de los eritrocitos neonatales: después de los primeros días de vida los recuentos de reticulocitos declinan y permanecen bajos durante semanas, a pesar de la disminución progresiva de la concentración de hemoglobina (anemia del prematuro)

Hay controversia respecto a las indicaciones para transfusión de eritrocitos en prematuros. Los criterios para transfusión con frecuencia incluyen concentración arbitraria de hemoglobina que define "anemia", "síntomas clínicos" atribuibles a aporte disminuido de oxígeno, o ambos. En algunas circunstancias, los beneficios de la transfusión superan los riesgos potenciales, o sea, mejoría del aporte de oxígeno en lactantes con neumopatía grave y cifra baja de hemoglobina. Con todo, las limitaciones del conocimiento de la fisiopatología de la anemia contribuyen a practicas de transfusión infundadas y liberales, y proporciones dudosas entre riesgo y beneficio.(3)

Pese a los diferentes factores condicionantes de la anemia la principal indicación para transfusión en la primera semana de vida continúa siendo el reemplazo secundario a la toma de muestras (2,3,4). |La mayoría de los recién nacido pretérmino menores de 32 semanas de gestación reciben más de 2 transfusiones después de la segunda semana de vida (3,7).

Cifras recabadas en el "centro perinatal regional de New York" durante los años 1993 y 1994 mencionan que el 65 y 80% de los prematuros reciben al menos una transfusión en el transcurso de las primeras semanas de hospitalización. La proporción de los neonatos transfundidos muestra relación inversa con la edad gestacional, es así como todos los neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional, reciben al menos una transfusión durante las 2 primeras semanas de vida y en más del 80% de esa población se administran transfusiones repetidas, en comparación a menos del 50% de los de más de 28 semanas de gestación que no reciben transfusión. El volumen de sangre administrado durante la hospitalización resulta ser directamente proporcional con el número de transfusiones. Los volúmenes son mayores en los neonatos más inmaduros en donde el promedio resulta ser de  $98 \pm 47$  ml/kg en menores de 28 semanas, y de  $23 \pm 21$  ml/kg en los de más de 28 semanas. (8)

Los volúmenes de sangre transfundida declinan con la edad posnatal.

Durante las primeras 2 semanas de vida, los lactantes de menos de 28 semanas al nacer recibieron 10 a 80 ml de eritrocitos aglomerados. Esas transfusiones se llevaron a cabo de manera primaria con el fin de reemplazar pérdidas por muestreo. Luego de 2 semanas, el volumen de eritrocitos declinó de manera aguda, lo que condicionó cada vez menores pérdidas por flebotomía. En lactantes más maduros (28 semanas de gestación o más) dicho volumen también mermó después de la segunda semana. Además, el 33% de esos lactantes recibió su única transfusión en el transcurso de este periodo. (3)

Los avances notorios en el decremento de la gravedad de la enfermedad respiratoria aguda (administración de esteroides a la madre, aplicación de surfactante en el recién nacido, las nuevas modalidades ventilatorias menos invasivas) han reducido la necesidad general de transfusiones. Otro factor clave es la adopción de prácticas de transfusión más conservadoras por los neonatólogos, además de los avances tecnológicos (muestreo por micro métodos, monitoreo continuo por saturometría de pulso); sin embargo, las prácticas transfusionales en el recién nacido pretérmino aún siguen siendo muy frecuentes. (7,9,10)

Blanchette y Zipursky (11) han señalado que aún cuando los volúmenes de muestreo son pequeños en comparación con los que se extraen en los niños de mayor edad y adultos, 1 ml de sangre en un lactante de 1 kg equivale a extraer 70 ml en un adulto. Las pérdidas yatrógenas mayores de sangre ocurren en el transcurso de los 2 primeras semanas de vida. Aún así para los lactantes más pequeños y más graves, las pérdidas substanciales de sangre continúan más allá de este periodo inicial, y contribuyen a los requerimientos de transfusión durante la anemia de la prematuridad. De este modo, reducir las pérdidas yatrógenas mediante varios métodos disminuirá los requerimientos de transfusión intrahospitalaria.

Dentro de las estrategias dirigidas a eliminar o minimizar las transfusiones en el recién nacido se encuentran:

- a) Administración de Eritropoyetina recombinante
- b) Cambios en la normatividad y criterios más rigurosos para la selección del o los componentes a transfundir.
- c) Recolección de sangre placentaria autóloga y almacenamiento de la misma en un banco.
- d) Innovaciones en las prácticas de almacenamiento de sangre. (12)

Algunas estrategias, como almacenamiento de sangre placentaria en un banco, son más idóneas durante el periodo inicial de la hospitalización (anemia precoz) cuando la anemia depende de pérdida perinatal y yatrógena de sangre. Otras estrategias como el uso de eritropoyetina recombinante, pueden ser más eficaces en etapas tardías (anemia intermedia y tardía), en el transcurso de la anemia de la prematuridad. Meyer y colaboradores encontraron que la administración de eritropoyetina en recién nacidos pretérmino incrementó la concentración de hemoglobina y el conteo de reticulocitos, pero que solo resultó en una significativa

reducción de los requerimientos de transfusión en el grupo de menores de 1000 gr y después del mes de edad posnatal. Un estudio multicéntrico europeo en recién nacidos de muy bajo peso al nacer administrando eritropoyetina no demostró beneficios en disminuir el número de transfusiones durante las primeras dos semanas de vida. Likewise, Donalto y colaboradores estudiaron recién nacidos de <1250 gr al nacer no encontrando reducción en el número de transfusiones antes de las 2 semanas de vida después de tratamiento con eritropoyetina. (13)

Algunos reportes refieren cambios en las prácticas transfusionales encaminados a la disminución en el número de transfusiones.

En 1989, Sacher y cols. recopiló información de 8 estudios publicados entre 1979 y 1988, en el cual se registró el número de donadores para la terapia transfusional; se encontró una media de aproximadamente ocho donadores por cada recién nacido, con un rango de 2 a 18 por paciente. Estudios más recientes indican que secundario a la sofisticación de los cuidados brindados a los prematuros, el número de transfusiones y/o el número de donadores a los que están expuestos estos pacientes está en descenso. La Asociación Americana de Bancos de sangre (AABB), realizó una encuesta a las instituciones miembros sobre la práctica neonatal transfusional en los años de 1989 a 1990; un total de 72% de los hospitales miembros respondieron, donde se indicó que el número de transfusiones de concentrado eritrocitario por neonato no fue mayor de cinco. (14)

Boulton y cols en Toronto, también reportaron un cambio significativo en las prácticas transfusionales entre los periodos 1984-1985 a 1994-1995. Aunque la media de edad de los recién nacidos de 26 a 27 semanas admitivos no demostró cambios, el porcentaje de transfundidos disminuyó del 100% a 59% y el número de transfusiones disminuyó de  $5.5 \pm 5.2$  a  $1.4 \pm 1.7$  ( $p < 0.0001$ ); resulta importante recalcar que estos cambios se dieron sin el uso de eritropoyetina. (15)

Alagappan y colaboradores (12) encontraron que el desarrollo de guías para la práctica transfusional más estrictas como las que se han desarrollado en Inglaterra, Canadá, Australia, disminuye significativamente el número de transfusiones en recién nacidos prematuros. Estas guías están basadas en múltiples estudios que examinan el efecto de las transfusiones en la ganancia ponderal, el modo respiratorio, y la frecuencia de apnea. Alagappan encontró que el 22% de las transfusiones realizadas se indicaron para reponer la pérdida secundaria a toma de muestras en la primera semana de vida, por lo que la limitación en la misma, la adaptación de micro métodos y la modificación en las guías para transfusión ha reducido significativamente el número de transfusiones en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

Los estudios encaminados al uso de sangre autóloga para transfusión en neonatos han evaluado el tiempo de pinzamiento del cordón umbilical, la colección y transfusión de sangre de cordón umbilical y la reinfusión de eritrocitos separados de la sangre completa en el laboratorio.

## USO DE SANGRE PLACENTARIA AUTOLOGA

Los beneficios, la eficacia y la seguridad de la sangre autóloga para transfusión en adultos se ha mostrado bajo diversas situaciones, entre ellas predepósito para procedimientos quirúrgicos electivos, recuperación durante la intervención quirúrgica para retransfusión, hemodilución preoperatoria y readministración transoperatoria.

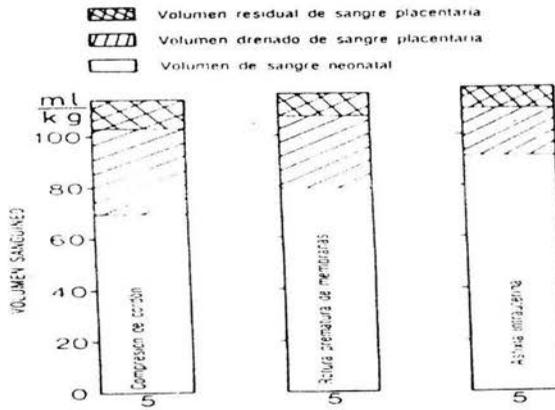
Para los recién nacidos, la placenta representa una fuente ideal de sangre autóloga durante el primer mes de vida (3,7,9,10,16). Varios investigadores han usado sangre placentaria para expansión aguda de volumen en el momento de nacimiento. Las técnicas incluyen autotransfusión desde la placenta intacta mediante gravedad, y recolección desde la vena placentaria luego del parto. (1,17,18)

## CARACTERISTICAS DE LA SANGRE FETOPLACENTARIA

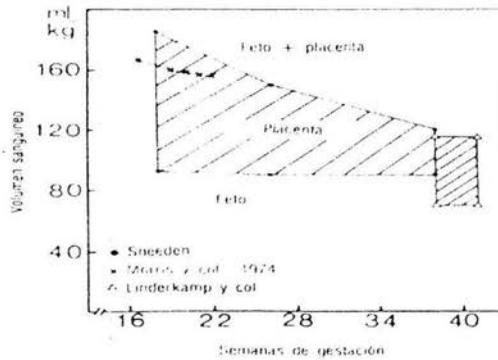
En útero, el volumen de sangre en la circulación feto-placentaria es alrededor de 110 ml/kg de peso fetal. A las 30 semanas de gestación solo la mitad de la sangre está en la circulación fetal. Al nacimiento en volumen de sangre en el recién nacido es típicamente alrededor de 90 ml/Kg con un volumen de eritrocitos de 45 a 50 ml/Kg (5). Este volumen depende en gran medida de la dirección y magnitud de la transferencia perinatal de sangre entre el feto y la placenta. Los vasos de la placenta al nacer contienen de 75 a 125 ml de sangre, lo que corresponde cerca de un cuarto a una tercera parte del volumen de sangre fetal constituyendo un gran reservorio de sangre para la transfusión de sangre autóloga (10, 19)

El volumen de sangre placentaria se mide por el simple drenaje o por cuantificación del contenido de hemoglobina fetal en la sangre placentaria fetal y materna. El método del drenaje hace una estimación del volumen de sangre placentaria menos real, pues no toma en cuenta el promedio de 9 ml/k de peso del neonato, que permanece en la placenta (20)

Morris y colaboradores, en fetos humanos con edades gestacionales de 16 a 22 semanas y pesos de 130 a 464 g midieron el volumen fetoplacentario de sangre total circulante. El volumen sanguíneo fetoplacentario promedio fue de  $162 \pm 21$  ml/kg de peso fetal, que tendió a disminuir al aumentar la edad gestacional. Sneed advirtió una disminución de volumen, de 180 ml/kg de peso en fetos humanos de 18 semanas de gestación, a 150 ml/kg a las 26 semanas y 120 ml/kg en el término del embarazo. En lactantes de término el volumen fetoplacentario total de sangre fue calculado al sumar los volúmenes sanguíneos del neonato y la placenta medidos después de pinzar el cordón (figura IV). Con este método se precisó un volumen total de 115 ml/kg de peso neonatal, independientemente de la distribución de sangre entre el feto y la placenta. En el nacimiento, el feto normal de término posee un volumen hemático promedio de 80 ml/k y la placenta contiene aproximadamente 45 ml/kg de peso fetal (figura V)



**Figura IV.** Distribución de sangre entre el neonato y la placenta después del nacimiento. Los momentos de pinzamiento del cordón fueron menores de 5 segundos para neonato con compresión de cordón, y de 15 segundos para otros neonatos. En cada grupo se estudiaron 5 neonatos. (Linderkamp O. Transfusión placentaria: factores determinantes y efectos. Clin Per 1982;3: 557-587)



**Figura V.** Distribución del volumen sanguíneo entre el feto humano y la placenta. Morris y col. midieron el volumen fetoplacentario circulante total. Sneed y Linderkamp y col. midieron separadamente el volumen sanguíneo placentario y el fetal neonatal. (Linderkamp O. Transfusión placentaria: factores determinantes y efectos. Clin Per 1982; 3:557-587)

La redistribución de sangre entre el feto y la placenta es resultado de un desequilibrio de la corriente arterial y venosa del cordón umbilical. El incremento relativo en la corriente arterial umbilical ocasiona pérdida de sangre fetal hacia la placenta, en tanto que el incremento relativo en la sangre venosa umbilical hace que el feto obtenga sangre placentaria.

Los estudios de perfusión de placentas aisladas han demostrado que el volumen sanguíneo placentario aumenta al hacerlo la corriente sanguínea umbilical, lo cual puede explicarse por distensión y reclutamiento de vasos placentario, lo que da por resultado una mayor capacidad vascular de la placenta fetal (20).

Los fenómenos que ocasionan redistribución de sangre entre el feto y la placenta (cuadro 1) probablemente están bajo el control de algunos agentes como las catecolaminas y las prostaglandinas. Dichas catecolaminas posiblemente permiten la transferencia de sangre desde el feto a la placenta.

### **Cuadro 1. Factores que alteran la transfusión placentaria**

#### Transfusión del feto a la placenta

Dilatación de arterias umbilicales  
Restricción de la vena umbilical  
Incremento en la diferencia tensional arteriosa en vasos umbilicales  
Disminución en la diferencia tensional entre la vena umbilical y las venas centrales del feto  
Incremento del flujo sanguíneo umbilical  
Disminución de la corriente uterina de la madre  
Adrenalina y noradrenalina  
Prostaglandina F<sub>2</sub>  
Prostaglandina I<sub>2</sub>  
Atonía uterina  
Hipotensión materna  
Asfisia durante el parto  
Compresión del cordón  
Anestesia  
Colocación del RN por arriba de la placenta  
Cesárea o parto vaginal

#### Transfusión de la placenta al feto

Constricción de arterias umbilicales  
Dilatación de la vena umbilical  
Disminución de la diferencia de presión arteriovenosa umbilical  
Incremento en la diferencia de presión entre vena umbilical y venas centrales del feto  
Disminución en el flujo sanguíneo umbilical  
Incremento en el flujo sanguíneo uterino (materno)  
Acetilcolina, angiotensina, bradicinina, 5 hidroxitriptamina  
Prostaglandina E<sub>1</sub> F<sub>2</sub>  
Oxitocina  
Hipertensión en la madre  
Contracciones uterinas  
Asfisia intrauterina  
Inspiración  
Colocación del neonato por debajo de la placenta  
Pinzamiento tardío del cordón umbilical

La angiotensina II, la 5-hidroxitriptamina y la bradicinina originan un incremento en la diferencia tensional arteriovenosa en el cordón umbilical y la resistencia vascular umbilical, y hacen que disminuya el flujo sanguíneo umbilical.

Los endoperóxidos de prostaglandinas E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>, y el tromboxano A<sub>2</sub> contraen los vasos umbilicales in vitro. Los inhibidores de la sintetasa de prostaglandina como el ácido acetilsalicílico y la Indometacina incrementan el flujo umbilical- placentario y la presión arterial, lo cual puede acompañarse de un incremento o disminución en la resistencia vascular umbilical. Es posible que la Indometacina administrada a la mujer para eliminar las contracciones uterinas produzca pérdida hemática del feto hacia la placenta, por que los efectos circulatorios en el feto y la placenta son semejantes a los que tienen las catecolaminas.

En ese contexto es interesante señalar que en el neonato se miden elevadas concentraciones de adrenalina, noradrenalina, angiotensina II y prostaglandinas E y F, y alcanzan su punto máximo después del sufrimiento fetal. Ello sugiere que esta situación, como en el caso de la asfisia perinatal, puede acompañarse de volumen sanguíneo fetal grande o pequeño. (20)

## **ANTECEDENTES**

Estudios examinando el papel de la transfusión placentaria y el volumen de sangre placentaria en recién nacidos aparece en la literatura médica desde 1939. (21)

La idea de usar sangre placentaria para transfundir fue inicialmente propuesta por Halbrecht en 1939, él reportó 220 transfusiones de sangre de cordón (obtenida de 520 placentas) administrándola en niños y adultos anémicos (22).

Anteriormente fue bien aceptada la práctica del uso de sangre placentaria autóloga inmediatamente después del nacimiento para reemplazo de volúmenes perdidos, como parte de la reanimación del recién nacido en estado de shock (23, 24).

Se sugirió también, como parte de la estrategia para prevenir la anemia del prematuro, el pinzamiento tardío del cordón umbilical hasta 30 segundos después del nacimiento, manteniendo al neonato 20 cm por debajo del nivel de la placenta. Aunque ésta práctica se acompañaba de riesgos como hiperviscosidad debida a poliglobulia, transfusión de sangre materna y retardo en la reanimación (24, 25)

En 1966, Oh y Lind demuestran la importancia del tiempo de pinzamiento del cordón sobre los valores del hematocrito; se estudiaron a 60 recién nacidos, el primer grupo con pinzamiento temprano del cordón umbilical (5 a 30 seg), encontrando hematocrito 54%, y al segundo grupo de pinzamiento tardío (cuando las arterias umbilicales dejan de latir) con hematocrito de 57.8%; concluyendo que hay incremento del hematocrito en el grupo de pinzamiento tardío. (26).

En 1968, la Dra. Yao demostró la relación que existe, entre el momento del pinzamiento del cordón, y el volumen de sanguíneo transfundido desde la placenta

hacia el neonato, el cual se incrementa con las contracciones uterinas. En este estudio se tomó, como nacimiento, el momento de emergencia de los glúteos, y se demuestra que el 23 al 30% de la sangre es transfundida en los primeros 10 a 15 segundos de vida y el 70 a 77% restante en el primer minuto de vida. El volumen sanguíneo del neonato cuando se pinzó el cordón antes de los primeros 5 seg, fue de  $71.3 \pm 7$  ml, a los 10 seg de  $74.4 \pm 1.3$  ml, a los 15 seg  $\pm 1.9$  ml, a los 30 seg,  $77.2 \text{ ml} \pm 1.7$  ml, al primer minuto  $88.2 \text{ ml} \pm 2.2$  ml, y cuando se pinzó a los 3 minutos de  $89.5 \text{ ml} \pm 2.6$  ml/kg de peso corporal. (27)

Kinmond y colaboradores en 1993 sugirieron un retraso de 30 segundos en la colocación de la pinza en el cordón umbilical, en tanto que sostenía al lactante 20 cm por debajo del introito, como un método para proporcionar autotransfusión placentaria en el momento del nacimiento postulando que con esta práctica se aumentaba la masa eritrocítica del recién nacido, con lo que se disminuía la necesidad de transfusiones posnatales de sangre donada. (28)

Además del retardo en la reanimación y el riesgo de hiperviscosidad, el aumento rápido del volumen sanguíneo fetal por medio de la transfusión placentaria altera importantemente la circulación. Los niños con pinzado tardío del cordón umbilical muestran mayores presiones venosa central, y auriculares izquierda y derecha, durante la primera hora de vida; presiones de arteria pulmonar mayores durante las primeras 9 horas de vida e incremento en las presiones arteriales sistémicas, incluso seis horas después de nacer, en comparación con los pequeños en quienes se ha pinzado el cordón en fase temprana. Hay incremento moderado en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares en los casos de pinzamiento tardío del cordón. (20)

Los cambios rápidos en los parámetros circulatorios en niños con pinzamiento tardío del cordón son el resultado de la transición de la hipervolemia normo sistémica aguda (hipervolemia con hematocrito normal) en el nacimiento, a la hipervolemia policitémica (hipervolemia con mayor hematocrito), en término de las primeras horas de nacimiento.

Como una extensión lógica de la recolección de sangre de cordón para transfusión inmediata, algunos investigadores han intentado recolectar la sangre placentaria y almacenarla en un banco para su administración posterior. (9,23,29)

Paxson y Golden (17,18,30) demostraron que la sangre placentaria podía ser colectada y heparinizada en contenedores para su aplicación durante las primeras 4 horas de vida extrauterina.

## **BENEFICIOS DEL USO DE LA TRANSFUSION DE SANGRE PLACENTARIA AUTOLOGA EN NEONATOS**

Casi el 65% de todos los neonatos prematuros con peso menor de 1500 g reciben cuando menos una transfusión de eritrocitos en la primera semana de vida. La transfusión de sangre placentaria autóloga previene la necesidad de transfusión de sangre alogénica de varios donadores. (19)

El uso de sangre placentaria autóloga puede prevenir algunos riesgos indeseables de las transfusiones tales como infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Citomegalovirus (CMV) virus de la Hepatitis B.

Con los adelantos alcanzados recientemente y con la mejoría en el control de calidad, se ha logrado disminuir el riesgo de transmisión de infecciones virales a través de la transfusión de sangre alogénica. Estimaciones recientes en los Estados Unidos mencionan que el riesgo de transmisión a través de transfusiones es de 1 en 103 000 para el virus de la Hepatitis C, 1 en 64 000 para Hepatitis B y 1 en 493 000 para HIV. (8)

La infección por Citomegalovirus (CMV), representa un problema especial ya que los donadores por lo demás sanos, pueden ser CMV positivos y además por lo general no se incluye dentro de las pruebas realizadas para detectar su presencia. La transmisión de CMV de donadores de sangre a receptores seronegativos ocurre entre 0.9 a 17%, de los pacientes transfundidos; lo que significa que la mayoría de los donadores no transmiten la infección. Las autoridades sanitarias de México, recomiendan que se transfunda a los recién nacidos de bajo peso al nacer, con componente sanguíneo CMV negativo con la intención de evitar infección postransfusional, sin embargo esto no se garantiza. (8)

Los recién nacidos tienen disminuida la capacidad de formación de anticuerpos cuando se ponen en contacto con un determinado antígeno, por lo tanto generalmente no producen aloanticuerpos cuando se transfunden eritrocitos que difieren antigénicamente hasta después del tercer mes de vida. Sin embargo puede existir cierta sensibilización a antígenos HLA de glóbulos rojos por lo que el uso de sangre placentaria autóloga puede prevenir la sensibilización a dichos antígenos y el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped que ha sido reportada después de transfusión alogénica en neonatos (7,10,23)

Otras ventajas asociadas a la transfusión de sangre placentaria autóloga es el alto contenido en células precursoras hematopoyéticas, así como unidades formadoras de colonias granulocito-macrófago (CFU-GH), factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) y factor estimulante de colonias para granulocitos (G-CSF) (7). Es bien conocido que la sangre placentaria es una fuente relevante de células progenitoras para la reconstitución de médula ósea después de un tratamiento mielohablivo en pacientes con enfermedades oncohematológicas. (16,31) Además se ha visto que la sangre del cordón umbilical

enriquecida con factores de crecimiento hematopoyético y células progenitoras puede ser benéfico para los recién nacidos pretérmino quienes frecuentemente sufren de leucopenia y trombocitopenia causadas por falta de reservas en la médula ósea. (7,10)

Además de la indicación de sangre autóloga en el recién nacido prematuro con anemia, también se ha mostrado eficacia de su uso en el recién nacido con problemas quirúrgicos diagnosticados prenatalmente quienes requieren cirugía temprana. (16,32)

Domanovic y cols han utilizado transfusión de sangre placentaria autóloga para tratamiento de la pérdida sanguínea secundaria a la implantación de marcapasos en un recién nacido de 35 semanas de gestación hijo de madre con colagenopatía. (16)

Imura y cols. de 1995 a 1999 estudiaron 112 neonatos con anomalías congénitas (hernia de Bochdalek, gastrosquisis, onfalocelo, atresia duodenal, peritonitis meconial, atresia esofágica) diagnosticadas prenatalmente en quienes se recolectó sangre de cordón inmediatamente después del nacimiento obteniéndose una media de  $72 \pm 54$  ml de sangre de cordón la cual fue utilizada para transfusión autóloga dentro de los 3 primeros días de vida. Se requirieron un total de 26 transfusiones autólogas, con un volumen medio de sangre de cordón utilizado de  $46 \pm 34$  ml (rango 20-170 ml). (33)

Actualmente en México no existe suficiente cultura para la donación, por lo que las reservas de sangre en los Bancos frecuentemente son insuficientes dada la demanda de productos en los hospitales con unidades de cuidado intensivo neonatal. El uso de sangre placentaria permitiría disminuir las demandas de sangre alogénica y las pérdidas de misma secundarias a los pequeños volúmenes solicitados en cada transfusión. (23)

## METODOS DE RECOLECCION DE SANGRE PLACENTARIA

La utilización de sangre placentaria involucra varios procesos, desde la colección de sangre, el procesamiento y el almacenamiento de la misma. La colección de sangre placentaria se realiza inmediatamente después del nacimiento aproximadamente 5 segundos después del pinzamiento del cordón umbilical.

A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes técnicas de colección de sangre placentaria cuya variación se ha dado con el afán de encontrar métodos más efectivos y más seguros. La principal aplicación de las técnicas de colección de sangre placentaria se han probado principalmente con el objetivo de conservar la sangre para obtención de células madre y su preservación. Sin embargo las técnicas de recolección de sangre placentaria para transfusión autóloga han ido variado en algunos detalles específicos para lograr una mayor calidad.

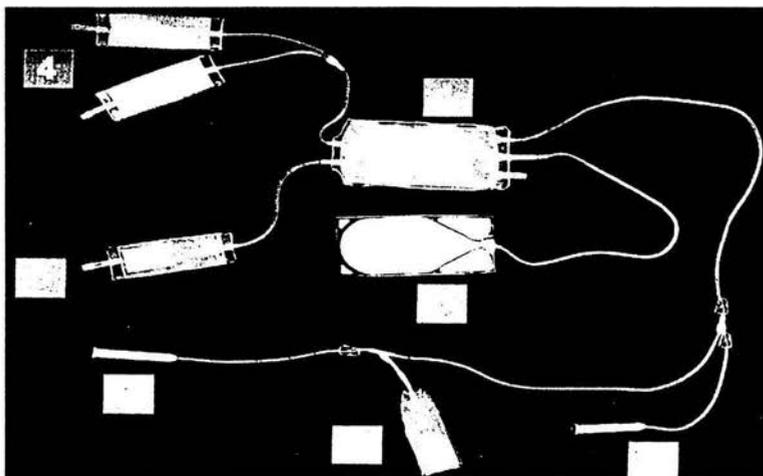
Paxson en 1978 en un estudio que pretendía evaluar el uso de sangre autóloga para neonatos en estado de shock, la sangre placentaria fue obtenida mediante punción de la vena umbilical con jeringas estériles heparinizadas y las alícuotas fueron sometidas a pruebas de coagulación y cultivos. Los neonatos en estado de shock recibieron una terapia empírica inicial de 25ml/kg de peso y otros neonatos recibieron 10 ml intravenosos de sangre autóloga para reemplazar el volumen perdido. Utilizó betadina y solución salina estéril para la antisepsia del cordón umbilical. (30)

Anderson y cols. en 1992 reportaron información sobre la colección y almacenamiento de sangre placentaria como una fuente de glóbulos rojos autólogos para neonatos que requirieron transfusión. La colección fue inmediatamente después del nacimiento, 10 segundos después del pinzamiento del cordón umbilical utilizando antisepsia con una solución de yodo-povidona y posteriormente con alcohol isopropílico. La vena umbilical fue puncionada con una aguja calibre 19, la sangre placentaria fue extraída, mediante succión con presión negativa de la vena en alícuotas de 28 ml en las cuales se agregó de 3 a 4 ml de CPDA (adenina-dextrosa- fosfato-citrato) como anticoagulante. La sangre anticoagulada era transferida con una jeringa de 35 ml a una bolsa para su procesamiento (cultivos, centrifugación, almacenamiento). Se encontró que el 87% de las colecciones de sangre placentaria aportaron el suficiente volumen de sangre para una transfusión mínima de 10 ml/Kg, pero en solo el 53% de los casos se obtuvo el volumen suficiente para 2 o más transfusiones; además se observó un mayor volumen de sangre placentaria por kg de peso al nacer en los recién nacidos pequeños (9).

Bifano y cols en 1994 colectaron sangre de cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento y separación del cordón umbilical del neonato. La placenta y el cordón umbilical fue colocada en un campo estéril para la inspección de los vasos y determinación del acceso venoso. Se utilizó un sistema de colección

cerrado estéril que contaba con una bolsa colectora primaria con 14 ml de CPDA como anticoagulante y 6 bolsas satélite de 20 ml. Posterior a la realización de antisepsia con yodo-pavidona al 20% y alcohol isopropílico al 70% por 30 segundos, se puncionó la vena umbilical en la unión con la placenta realizando succión mediante presión negativa y transfiriendo la sangre a la bolsa colectora del sistema. Se coleccionó sangre de 31 placentas, 26 obtenidas mediante cesárea y 5 mediante parto vaginal de 1990 a 1991. El promedio de sangre aspirado fue de 65 ml (rango 30-110ml). La sangre fue almacenada a 4 grados (23).

Eichler y cols en el 2000 colectaron sangre del cordón umbilical de 47 recién nacidos con peso medio al nacer 1717 gr (+694 gr) con una edad media de gestación de 33.8 semanas (+2.6 sem). Se obtuvo un volumen de sangre medio de 56.4 ml+32.9 ml con un máximo colectado de 43 ml/Kg. Para la colección de la sangre placentaria se puncionó la vena umbilical, permitiendo el flujo de la misma a la bolsa colectora mediante fuerza de gravedad. Se utilizó un sistema de colección especial (Cord Blood Set MXT2206DC) (figura VI), el cual está constituido por una bolsa primaria que contiene 21 ml de CPDA como anticoagulante, para la colección de hasta 150 ml de sangre de cordón; una bolsa para transferir el plasma y una tercera bolsa con 8 ml de anticoagulante adicional. Después de la centrifugación y la transferencia del plasma a su bolsa correspondiente, el paquete globular dividido se almacena en 2 bolsas pequeñas incluidas. El sistema permite hasta 2 punciones de la vena umbilical ya que incluye 2 cánulas de 2.5 mm (34).



**Figura VI.** Sistema de colección de sangre placentaria (Cord Blood Set MXT2206DC). 1. Bolsa de colección principal para 150 ml con 21 ml de CPD como anticoagulante; 2. Dos cánulas con diámetro de 2.5 mm; 3. Reservorio adicional para 8 ml de anticoagulante; 4. Dos mini bolsas de sangre (20 ml cada una); 5. Bolsa con 20 ml de aditivo (SAG-MANITOL); 6. Bolsa para plasma. ( Brune T, Garritsen H, Witteler R. Autologous placental blood transfusión for the therapy of anemia neonatos. Biol Neonate 2002;81:236-243)

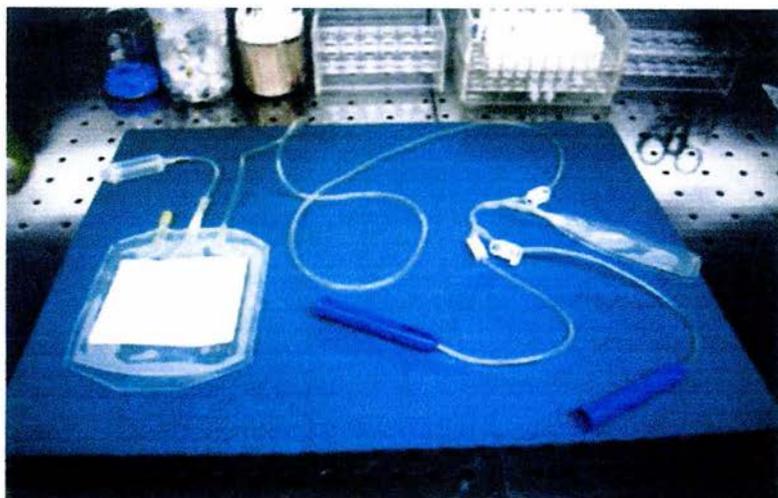
Brune, Garritsen y cols en el 2002 obtuvieron sangre placentaria en 131 de 141 recién nacidos pretérmino y de término mediante el sistema especial (Cord Blood Set MXT2206DC) utilizado por Eichler (figura VI). Después del nacimiento y pinzamiento del cordón umbilical entre el minuto 1 y 3, se esperó el alumbramiento de la placenta. Se realizó antisepsia con solución desinfectante (Octenisept) aproximadamente a 10 cm de la interface placenta-cordón. La vena del cordón fue puncionada con una de las cánulas del sistema permitiéndose el drenaje de la placenta a través de los tubos del sistema mediante gravedad. Se encontró que el volumen total de sangre placentaria se correlacionó significativamente con el peso al nacer ( $r= 0.59$ ,  $p<0.005$ ), sin embargo no hubo variaciones entre el volumen de sangre (ml/Kg) y el peso al nacer ( $r= -0.09$ ,  $p=0.3$ ), es decir se obtuvo un promedio de 20 ml/kg independientemente del peso al nacimiento. En 5 de los 7 embarazos gemelares que se incluyeron con edad gestacional de 33-37 semanas no fue posible obtener la sangre placentaria por anomalías anatómicas y funcionales de las placentas (3 casos), colapso de los vasos umbilicales o venas de cordón única en gemelos monocigotos (2 casos). (35)

Existen otros sistemas de colección como el usado por Domanovic y col. (16) en su estudio de recolección de sangre placentaria en la cual el cordón umbilical fue pinzado después de 12 seg del nacimiento y la sangre fue colectada posterior a antisepsia con solución de yodo-povidona al 20% posterior a cateterización de vena umbilical y drenaje placentario por gravedad en una bolsa de colección comercial (Maco Pharma Kit MSE2205) que contiene 21 ml de CPD (citrate-fosfato-dextrosa) como anticoagulante. El tiempo de colección fue de 3 a 5 minutos y el volumen obtenido fue de 87 ml.

En la colección y almacenamiento de sangre placentaria para autotransfusión en neonatos, también se han utilizado sistemas de colección para criopreservación de células madre de cordón, como el sistema (CPD-50 Laboratorios Grifos), entre otras (figura VII). Este tipo de sistemas están constituidos básicamente por una bolsa colectora con anticoagulante y 1 a 2 cánulas para cateterización de la vena umbilical (figura VIII). Posterior a la centrifugación el fraccionamiento de la sangre se realiza en bolsas colectoras independientes.

La recolección de sangre placentaria puede realizarse mediante técnica intraútero o extraútero, así también ha existido controversia en cuanto a la colección post-parto vs. post-cesárea.

Pafumi, Milone y cols. En un estudio prospectivo randomizado compararon la colección de sangre placentaria por gravedad en bolsas con anticoagulante, antes o después del alumbramiento de la placenta (intraútero y extraútero). El volumen medio colectado fue de  $74.93 \pm 7.1$  ml contra  $35.78 \pm 3.6$  para la recolección pos alumbramiento. La colección de sangre con la placenta en útero es fácil y no modifica el curso natural del alumbramiento (37)



**FIGURA VII** Sistema de colección CPD-50 (Laboratorios Grifols) constituido por bolsa colectora principal con CPD como anticoagulante, 2 cánulas para cateterización de vena umbilical y bolsa pequeña con aditivo (SAG-MANITOL).

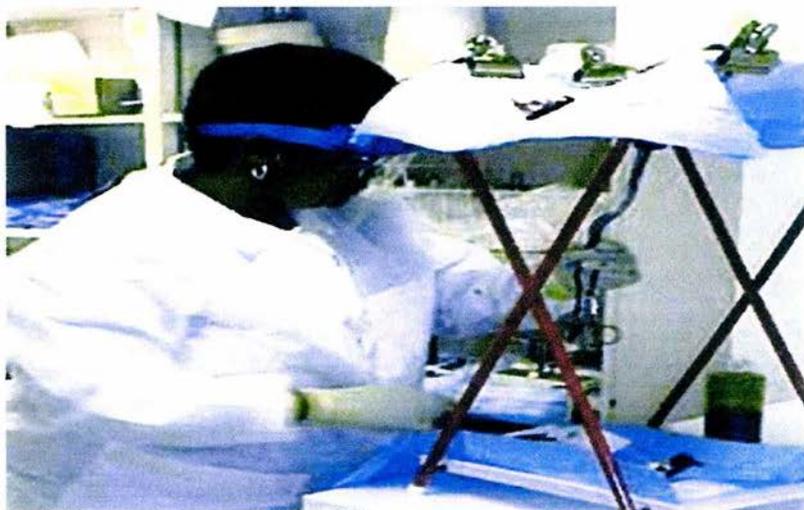


**Figura VIII** Posterior a realizar la antisepsia del cordón umbilical, se procede a cateterizar la vena umbilical para obtener la sangre de cordón).

En el Banco de sangre de cordón de Massachussets (38) compararon las formas de recolección extraútero vs. intraútero.

Debido a que la sangre en la placenta y el cordón umbilical se coagula rápidamente, la colección de sangre extraútero debe hacerse lo más rápido posible, típicamente dentro de los primeros 10 minutos. En el método de colección intraútero durante la tercera fase del trabajo de parto después del nacimiento del bebé pero antes del alumbramiento existe la ventaja de que probablemente las contracciones uterinas faciliten el drenado de la placenta obteniendo un mayor volumen (27,38). Sin embargo en éste estudio no se encontraron diferencias significativas entre los volúmenes de sangre y las unidades formadoras de colonia obtenidas entre ambos métodos. (38)

Se han ideado dispositivos para facilitar el drenaje de la sangre placentaria mediante la fuerza de gravedad en la técnica de colección extraútero, como el utilizado en UCLA (figura IX), los que tienen por objetivo elevar el nivel de la placenta obteniéndose una mejor y más rápida recolección de sangre (36) .



**Figura IX** Dispositivo metálico utilizado para facilitar el drenaje de sangre placentaria mediante la fuerza de gravedad, la placenta se coloca en la parte superior y la cateterización y drenaje se realiza en un nivel inferior.

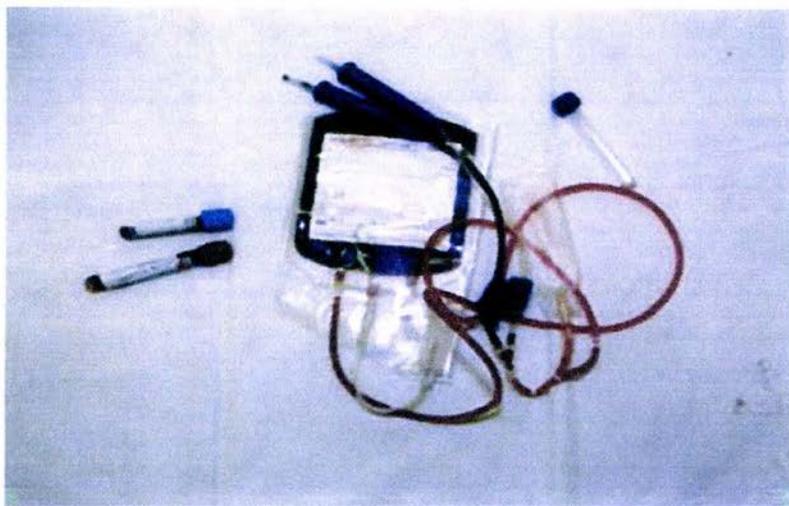
En cuanto a la obtención de la sangre post- parto vs. post-cesárea, la Dra. Yao comenta en su estudio acerca del volumen de sangre en el recién nacido obtenido por cesárea, que cuando ésta se realiza con anestesia general existe una relativa relajación del útero por lo que la obtención de sangre placentaria se retardaría al no existir contracciones uterinas. Los factores que favorecerían drenaje placentario mediante recolección después de parto serían las contracciones uterinas y la colocación de los vasos permitiendo un mejor drenaje por la fuerza de gravedad. (40)

La recolección de sangre placentaria post-parto o post-cesárea, puede a su vez obtenerse mediante técnica intraútero y extraútero. En la obtención post-parto ha existido mayor riesgo de contaminación de la sangre que se ha evidenciado en los cultivos realizados a la misma en los que se ha encontrado crecimiento de microorganismos de la flora vaginal. (9,18)

El método de recolección de la sangre placentaria como se ha mencionado anteriormente es variable según los investigadores, sin embargo la tendencia en los estudios más recientes es la utilización de sistemas de recolección cerrados, cateterización de la vena umbilical y drenaje por gravedad, existiendo controversia aún, en cuanto a los procesos de obtención intra o extraútero. Así mismo dado la mayor frecuencia de contaminación de la sangre placentaria relacionada con el nacimiento vía vaginal, se está optando por obtención preferentemente después de nacimiento vía cesárea. Cabe aclarar que la mayoría de los estudios reportados en la literatura se siguen realizando con enfoque a la criopreservación de células madre más que a la transfusión de sangre autóloga en neonatos.

## CAMBIOS BIOQUIMICOS SECUNDARIOS AL ALMACENTAMIENTO DE LA SANGRE PLACENTARIA

Una vez que se recolecto la sangre placentaria debe ser enviada a laboratorio para su procesamiento y almacenación (figura X).



**Figura X** Identificación de la sangre placentaria e inicio de procesamiento (tipificación, centrifugación, serología y cultivos).

La mayoría de los neonatólogos prefieren transfundir sangre relativamente fresca sobre la base teórica del incremento del potasio extracelular, el descenso en el PH y la declinación de los niveles de 2,3-DGP durante el almacenamiento. (2,21,41)

Es posible conservar la calidad de la sangre placentaria durante el almacenamiento (1)

Tras 42 días de almacenamiento, las concentraciones plasmáticas de potasio en unidades de glóbulos rojos se aproximan a 50 mEq/l (0.05 mEq/ml), cifra, que a primera vista parece alarmantemente alta. Sin embargo mediante cálculos simples, la dosis de potasio biodisponible transfundido (liquido extracelular) es pequeña.

Generalmente el PH se encuentra en 7.09 para el día 0 de almacenamiento y disminuye hasta 6.7 para el día 42, sin embargo la diferencia en cuanto a ácido liberado en volúmenes pequeños de glóbulos rojos, es pequeña (0.14 mol/kg/día) en proporción a la producción endógena de ácido en un recién nacido sano

(1 mol/kg/día) y resulta insignificante al compararse con la producción de prematuros enfermos (variable de 2 a 6 mol/kg/día).

Durante el almacenamiento a 4 grados el 2,3-DGP del eritrocito disminuye con rapidez y es repletado por completo para el día 21 de almacenamiento, lo que se refleja por un valor de  $P_{50}$  que disminuye desde unos 27 mmHg en sangre fresca hasta 18 mmHg en el momento de la caducidad. (2)

Paxson (1979) y Horn (1987) entre otros investigadores, utilizaron inicialmente Heparina como anticoagulante para el almacenamiento y preservación de la sangre placentaria, sin embargo ésta se correlacionó con hiperbilirrubinemia importante, además de observarse prolongación del TPT (Tiempo parcial de tromboplastina) (30,39).

Moroff y Dande en 1983 compararon los efectos de 2 anticoagulantes CPD (dextrosa-fosfato-citrato) y CPDA (adenina-dextrosa-fosfato-citrato) que se utilizan en el almacenamiento de sangre de hasta 35 días. Observándose que los niveles de ATP se mantiene constantes en las células almacenadas con CPDA durante las primeras 3 semanas de almacenamiento después de las cuales los niveles declinan; con CPD los niveles de ATP declinaron desde la primera semana de almacenamiento. Los niveles de 2,3-DPG fueron similares en los eritrocitos almacenados tanto con CPD y con CPDA. Los cambios en los niveles de sodio y potasio y amonio plasmáticos fueron comparables, con cambios más pronunciados durante las primeras 2 semanas de almacenamiento. La hemólisis fue bastante mayor en la sangre almacenada con CPDA por 35 días que el la almacenada con CPD por 21 días. Por lo que se concluyó que los cambios en las características bioquímicas de la sangre almacenada con CPD y CPDA son similares con excepción de un mejor mantenimiento de los niveles de ATP en los eritrocitos almacenados con CPDA (42). El uso de CPDA condiciona además de mejores niveles de ATP, niveles de glucosa más adecuados que los mantenidos con el uso de CPD. (43)

Posteriormente se ha utilizado al CPDA (adenina-dextrosa-fosfato-citrato) y CPD (dextrosa-fosfato-citrato) lográndose conservar la sangre placentaria a 4°C hasta 35 días según Horn (39).

Según Bifano se logró preservación de la sangre placentaria hasta 28 días, sin disminuir significativamente los niveles de hematocrito por incremento de la hemólisis utilizando CPDA. Los niveles de ATP en los glóbulos rojos mostraron una reducción moderada, siendo mayor en descenso en los niveles de 2,3-DPG. Se conservó una adecuada anticoagulación de la sangre almacenada. El decremento en los niveles de glucosa se acompañó de un descenso en el PH extracelular por glucólisis anaerobia de los eritrocitos durante el almacenamiento. El PH plasmático mínimo fue de 6.39 y los valores máximos de potasio alcanzados fueron de  $32 \pm 6$  mmol/L. (23)

Eichler definió un tiempo máximo de almacenamiento de 14 días utilizando CPD (Dextrosa- fosfato-citrato). No hubo disminución relevante del Hto en la sangre placentaria almacenada, existiendo mínima hemólisis y elevación de las concentraciones de potasio en el plasma, comparado con el comportamiento de los eritrocitos del adulto almacenados en dichos periodos de tiempo. Se conservó hasta el 80% de los niveles de ATP lo que se correlaciona con una aceptable sobrevida de los eritrocitos postransfusión (34)

Strauss y cols. en un estudio randomizado comparó transfusiones con diferente tiempo de almacenamiento y anticoagulante: transfusión de sangre almacenada ( $\leq 42$  días) utilizando A3 como anticoagulante contra sangre fresca ( $\leq 7$  días) utilizando CPDA, demostrándose que la transfusión de sangre almacenada ( $\leq 42$  días) utilizando A3 es segura si es transfundida en volúmenes pequeños. (41)

Actualmente los equipos de recolección de sangre placentaria cerrados, contienen CPD o CPDA como anticoagulante habiendo demostrado la seguridad de su uso en los diferentes estudios.

## COMPLICACIONES SECUNDARIAS AL USO DE SANGRE PLACENTARIA

Una de las principales complicaciones que se pueden presentar con el uso de sangre placentaria autóloga es la posibilidad de contaminación bacteriana.

Varios estudios han reportado contaminación microbiana en rangos de 0 a 9% (10,23,30,31,34).

Andersen y cols reportaron 9.7 a 12% de muestras de sangre placentaria contaminada con bacterias, lo cual se asoció a las múltiples punciones sobre la vena umbilical para la obtención de la misma (9,17).

Dentro de los gérmenes que más se han aislado en los cultivos realizados son: *Staphylococcus epidermidis*, asociado a colonización superficial del cordón umbilical; gérmenes anaerobios como *Clostridium* y *Bacteroides* y hasta *Streptococcus agalactiae* relacionado con colonización previa del cordón umbilical por infección materna, asociándose a múltiples punciones de cordón umbilical para la obtención de la muestra y a nacimiento vaginal (18, 44).

También se reportan estudios en donde no se ha detectado contaminación en la sangre colectada Paxson 1979 (30), Garritsen 1995 (35), Brandes 1983 (29).

Sin embargo dadas las evidencias del riesgo de contaminación microbiana en la sangre placentaria se requieren técnicas suficientemente sensibles y un lapso de mínimo 5 días previos a la transfusión, para garantizar los cultivos se encuentren negativos, especialmente en los pacientes pretérmino con alto riesgo de desarrollar sepsis (16).

Eichler y cols identificaron en sus cultivos a *Candida Albicans*, *Actinomyces meyeri* y *Corinebacterium species* (34).

Se ha hecho hincapié en que el procedimiento de recolección de sangre placentaria debe ser con técnica estéril, recomendándose la utilización de una solución de yodo-povidona al 20% como antiséptico. También se debe optar por un equipo de recolección y almacenamiento cerrado, además dar preferencia al nacimiento vía cesárea para la recolección de muestra

Otra consideración relacionada con la seguridad del uso de sangre placentaria es la posible contaminación de la misma con sangre materna que se relaciona con riesgo de aloinmunización y aparición de enfermedad injerto contra huésped. (44) La contaminación puede ocurrir por 2 mecanismos: 1. la sangre materna en el exterior del cordón umbilical puede inadvertidamente contaminar la sangre recolectada y 2. durante la labor, la sangre materna puede entrar a los vasos del cordón debido a una hemorragia retroplacentaria y desgarro de la

placenta. Por lo anterior siempre se recomienda llevar a cabo la tipificación de la sangre recolectada. (45)

Brune y Garritsen utilizaron un gel testigo para la identificación de eritrocitos maternos encontrándose contaminación en solo 1 de las 131 muestras examinadas (19).

Por último, otra de las desventajas del uso de la sangre placentaria para autotransfusión en neonatos es su alto costo. En algunos estudios se ha estimado que el proceso de colección, almacenamiento y transfusión de la sangre placentaria autóloga resulta hasta 6 veces más caro que la transfusión de sangre alogénica donada por adultos. (16)

Eichler y cols en su estudio del 2000 estimó que el costo de la transfusión autóloga incluía el sistema cerrado de colección de sangre de 6 bolsas, pago de personal y exámenes de laboratorio calculándose, en ese entonces un costo de 68.51 Euros (32.62 Euros por 10 ml), en contraste con el gasto calculado de 5.28 Euros para la obtención de 10 ml de sangre alogénica.

## CONCLUSIONES

1.- Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer y asociado a su morbilidad característica, requieren de mínimo 1 a 2 transfusiones en sus 2 primeras semanas de vida.

2.- La principal indicación para transfusión en la primera semana de vida es el reemplazo secundario a toma de muestras.

3. Las indicaciones de transfusión en el recién nacido prematuro son variables de acuerdo a los criterios de las diferentes unidades Hospitalarias.

4.- La tendencia actual es disminuir el número de transfusiones en los recién nacidos prematuros utilizando estrategias como: criterios más rigurosos para indicación de transfusión, uso de Eritropoyetina recombinante, así como recolección de sangre placentaria autóloga y su almacenamiento en un banco.

5.- La sangre de la placenta representa una fuente ideal de sangre autóloga durante el primer mes de vida.

6.- La utilización de sangre placentaria puede: 1. prevenir el contagio de infecciones causadas por VIH, virus de Hepatitis B, Hepatitis C y Citomegalovirus; 2. evitar la sensibilización a antígenos HLA de eritrocitos (enfermedad injerto vs huésped) al disminuir la exposición a múltiples donadores, y 3. al ser rica en células progenitoras y factores de crecimiento hematopoyético puede ser benéfica para los recién nacidos prematuros que frecuentemente cursan con leucopenia y trombocitopenia.

7.- Las técnicas de recolección de sangre placentaria son variadas siendo la tendencia actual la obtención en sistemas de colección cerrados con cánula para cateterización de la vena umbilical y con drenaje de la sangre por gravedad.

8.- No existen diferencias significativas en las técnicas de recolección intra y extraútero. Se prefiere la recolección post-cesárea, dado el riesgo de contaminación en la recolección de sangre post-parto vaginal.

9.- Los volúmenes de sangre placentaria obtenidos por los diferentes investigadores cubren los requerimientos de cuando menos una a 2 transfusiones en las 2 primeras semanas de vida.

10.- Los mecanismos de almacenamiento generalmente utilizan CPD o CPDA como anticoagulantes logrando una viabilidad de la sangre durante un periodo de 21 a 35 días.

11.- Los niveles de ATP, 2,3-DPG, sodio, potasio, amonio, PH y glucosa monitorizados durante los días de almacenamiento traducen que es posible

conservar la calidad de la misma en los bancos de sangre.

12.- La principal complicación del uso de sangre placentaria es la posibilidad de contaminación bacteriana . El *S. epidermidis* es el germen más frecuentemente aislado.

13.- El costo de la recolección, procesamiento y almacenamiento de la sangre placentaria, según algunos autores puede ser hasta 6 veces el valor que el costo de la transfusión alogénica.

14.- La colección y almacenamiento de sangre placentaria resulta ser un método prometedor para el establecimiento de las practicas de transfusión autóloga en el neonato prematuro.

15.- En necesario el perfeccionamiento en las técnicas de recolección y almacenamiento de la sangre placentaria para evitar complicaciones tales como la contaminación bacteriana y con sangre materna.

16.- Se requiere de un mayor número de estudios que evalúen la seguridad de la sangre placentaria para proponerla como una fuente de sangre autóloga para autotransfusión en neonatos prematuros.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Oski F, Naiman L. Problemas hematológicos en el recién nacido. 3ª. Edición Argentina Edit. Médico Panamericana;1986:70-100
2. Strauss R. Practicas de Transfusión de eritrocitos en recién nacidos. Clin Per 2001;601-613
3. Bifano E, Ehrenkranz MD. Minimización de la exposición a sangre donada en la unidad de cuidado intensivo neonatal: tendencias actuales y propuestas futuras. Clin Per 1995;3:615-628
4. Dale C. Impacto fisiológico de la anemia en el recién nacido. Clin Per 1995;3:571-585
5. Wardrop C Molland B. The rules and vital importance of placental blood to the newborn infant. J Per Med 1995;23:139-143
6. Sola A. Cuidados especiales del feto y del recién nacido. Argentina Edit. Científica Interamericana 2001:630-641
7. Ballin A, Arbel E, Kenet G, Berar M. Autologous umbilical cord blood transfusion. Arch Dis Child 1995; 73: F181-F183
8. Woods A, Wilson N, Skacel P, et al. Reducing donador exposure in preterm infants by the use of older, unwashed packed red blood cell. J Pediatr 1995; 126:280-286
9. Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placental blood from the umbilical vein to determinate volume, sterility and presence of clot formation. AJDC 1992; 146:36-39
10. Ballin A, Kenet G. Autologous cord blood transfusion. Acta Paediatr 1994; 83:700-703.
11. Blanchette V, Zipursky A. Assessment of anaemia in newborn infants. Clin Per 1981; 11:189
12. Alagappan A, Shattuck K, Mallory M. Impact of transfusion. Guidelines Of neonatal transfusion. J Perinat 1998;2:92:97
13. Meyer M, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003;88:F41-F5

14. Sacher RA, Luban NL, Strauss R. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev* 1989;3:39-54
15. Boulton JE, Jefferies AL, O'Brien K, Fernández B. Changing transfusión practices in the NICU. *Pediatr Res* 1995: 197 A
16. Domanovic D, Zaurisnik T, Vesel S. Autologous placental blood transfusion after a planned neonatal pacemaker implantation. *Transfus Med*. 2001; 6: 459-461
17. Golden SM, Petit N, Mapes T, Davis S. Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. *Am J Obstet Gycecol* 1984;149:907-908
18. Golden SM, O'Brien WF, Lissner C, Cefalo RC, Shumacher M. Hematologic and bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusions. *J Pediatr* 1980; 97:810-816
19. Brune T, Garritsen M, Witleler, Schlake A. Autologous placental blood transfusion for the therapy of anaemic neonates. *Biol Neonate* 2002; 81: 236-243
20. Linderkamp O. Transfusion placentaria: factores determinantes y efectos. *Clin Per* 1989:557-587
21. Hume H. Red blood cell transfusion for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *Semin Per* 1997;21:8-19
22. Halbrecht J, Fresh and stored placental blood. *Lancet* 1939;1:1263-1268
23. Bifano E, Dracker R, Lorak K, Collection and 28-Day storage of human placental blood. *Pediatr Research* 1994; 36:90-94
24. Zuck TF, Corey M. Autologous transfusion practice. Controversies about current practice and real needs. *Vox Sang* 1990; 58:234
25. Strauss R. Autologous transfusions for neonates using placental blood. *AJDC* 1992; 146: 21-22.
26. Oh W, Lind J Venous and capillary hematocrit in newborn infant and placental transfusion. *Act Paediatr Scand* 1966;55:38-40
27. Yao AC, Hirvensalo M, Lind J. Placental transfusion rate and uterine contraction. *Lancet* 1968;1:380-3
28. Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *BR Med J* 1993;306:172

29. Brandes JM, Ruth EF, Berk PD, Bottone E, Milano CT. Collection and preservation of human placental blood. *Transfusion*. 1983;23:325-327.
30. Paxson C. Collection and use of autologous fetal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 15:708-710
31. Elchalal M, Fasouliotis S, Shtockheim D. Postpartum umbilical cord blood collection for transplantation: A comparison of three methods. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:227-232
32. Taguchi T, Suita S, Nakamura H. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients *J. Pediatr Surg*. 2003; 38:604-60
33. Imura K, Kawahara H, Kitayama Y, Yoneda A. Usefulness of cord blood harvesting for autologous transfusion in surgical newborns with antenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Ped Sur* 2001;6:851-854
34. Eichler M, Schaible T, Richter E. Cord blood as a source of autologous RBCS for transfusion to preterm infant. *Transfusion* 2000; 20:1111-1116
35. Garritsen HS, Brune T, Nickel S, Rabe H, Jorch G. Collection and processing of placental blood for autologous blood transfusion in neonates proceedings of the ISBT Congress, Venice, Italy; 2995:273-277
36. <http://www.cordblood.med.ucla.edu/collect>
37. Parfumi C, Milane G, Maggi I, et al Umbilical cord blood collection in cesarea section: a comparison before and after placental delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:193-194
38. Lasky LC, Lane TA, Miller IP, et al. In utero or ex utero cord blood collection: which is better ?. *Transfusion* 2002; 42:1261-1267
39. Horn S, Mazar D, Storage induced changes in human newborn erythrocytes transfusion. 1987; 27:411-414.
40. Yao A, Wist A, Lind J. The blood volume of the newborn infant delivered by caesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1967;56:585-592
41. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, et al. Feasibility and safety of A-3 red blood cells for neonatal transfusions. *J Pediatr* 2000;2:215-219
42. Moroff G, Dende D. Characterization of biochemical changes occurring during storage of red cell. Comparative studies with CPD and CPDA-1 anticoagulant-preservative solutions. *Transfusion* 1987;6:484-489

43. Beutler E, West C. The storage of hard packed red blood cell in citrate-phosphate-dextrose (CPD) y CPD-adenina (CPDA). Blood 1979;1:280-283

44. Strauss RG. Transfusion medicine for neonates AJDC 1991; 145:904-911

45. Milam JD, Reeves E, Bush W, Gardner HL. Contamination of cord blood with maternal blood during delivery. Transfusion 1974;3:261-264