



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL. HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE
(ISSSTE)**

**" EFICACIA DE LA PREMEDICACIÓN (DIFENHIDRAMINA, HIDROCORTISONA
O COMBINADA) PARA LA PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS
ASOCIADAS A TRANSFUSIONES EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA DE NOVO"**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Realizada por:

DRA. KARINA CORONA ANTONIO
Residente de Hematología Pediátrica

Asesor de tesis:

DR. ROBERTO MAR ALDANA

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO

**CENTRO MEDICO NACIONAL. HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE
(ISSSTE)**

**“EFICACIA DE LA PREMEDICACIÓN (DIFENHIDRAMINA, HIDROCORTISONA
O COMBINADA) PARA LA PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS
ASOCIADAS A TRANSFUSIONES EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA DE NOVO”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
DRA. KARINA CORONA ANTONIO**

TUTOR / ASESOR

DR. ROBERTO MAR ALDANA

INDICE

• Resumen.....	4
• Abstract.....	5
1. Introducción.....	6
2. Marco teórico.....	7-10
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificación.....	12
5. Objetivos.....	13
6. Diseño.....	14
7. Material y Métodos.....	14
a. Criterios de inclusión.....	15
b. Criterios de exclusión.....	15
c. Criterios de eliminación.....	15
d. Variables.....	16
e. Validación de datos.....	17
8. Consideraciones éticas.....	17
9. Resultados.....	18
10. Discusión.....	23
11. Conclusiones.....	24
12. Bibliografía.....	25

RESUMEN.

Título. Eficacia de la Premedicación (Difenhidramina, hidrocortisona o combinada) para la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusiones en pacientes con Leucemia Aguda de Novo.

Introducción. La transfusión es una práctica frecuente en el paciente con patología hematológica. La importancia de esto radica en que la transfusión no es inocua y dentro de los efectos adversos de la misma se incluyen: transmisión de enfermedades, aloinmunización, reacciones alérgicas, febriles y hemolíticas. Hasta el momento no hay estudios multicéntricos, aleatorizados que nos permitan determinar cuando está justificado utilizar una premedicación en la transfusión de hemoderivados.

Objetivos. Determinar cuál es el medicamento más eficaz entre difenhidramina, hidrocortisona o ambos como premedicación en la prevención de reacciones adversas asociadas a trasfusión en pacientes con Leucemia Aguda *de Novo*.

Metodología. Se estudiaron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de Hematología Pediátrica con el diagnóstico de Leucemia Aguda *de Novo* en el periodo de Mayo 2013 a Abril 2014. Se revisó el expediente verificando las fechas en que se transfundió, tipo de hemoderivado transfundido, tipo de premedicación que se utilizó y a que dosis y si se registraron reacciones adversas con dicha transfusión.

Resultados. Se realizaron un total de 841 transfusiones en el periodo de Mayo del 2013 a Abril del 2014, en un total de 43 pacientes, lo que corresponde a 19.5 transfusiones / paciente. Del total 200 (23.7%) correspondieron a concentrados eritrocitarios, 388 (46.1%) a aféresis y concentrados plaquetarios, 206 (24.4%) a plasma fresco congelado y 47 (5.5%) a crioprecipitados. Del total de transfusiones se presentó algún tipo de reacción en 11 (25.5%), en forma general, las cuales se distribuyeron del siguiente modo: 5 (45.4%) fueron en relación a concentrados eritrocitarios, 4 (36.3%) a concentrados plaquetarios y 2 (18.1%) a plasma fresco congelado. Se observa en los gráficos 3 y 4 respectivamente. Llama la atención que los pacientes que más presentaron reacciones fueron aquellos a quienes se les indicó hidrocortisona, correspondiendo a 4 pacientes (36.3%), 3 (27.7%) habían recibido tratamiento combinado (difenhidramina + hidrocortisona), 2 (18.1%) con difenhidramina y 2 (18.1%) no recibieron ningún tipo de premedicación. Por lo anterior los resultados muestran que el no recibir una premedicación tuvo inclusive una frecuencia similar o inclusive menor de efectos adversos asociados a transfusión que la premedicación antes mencionada.

ABSTRACT.

Title. Effectiveness of premedication (diphenhydramine, hydrocortisone or combined) for the prevention of transfusion-associated adverse events in patients with acute leukemia newly diagnosed.

Introduction. Transfusion is a common practice in patients with hematologic disease. The importance of this is that transfusion is not completely safe and within adverse effects include disease transmission, alloimmunization, allergic reactions, fever and hemolytic symptoms. So far no multicentre, randomized studies are allowing us to determine when it is justified to use a premedication in the transfusion of blood products.

Objectives. Determine the most effective drug among diphenhydramine, hydrocortisone or both as premedication in preventing transfusion-associated adverse events in patients with acute leukemia newly diagnosed.

Methodology. They were included all patients admitted to the Pediatric Hematology diagnosed with acute leukemia in the period May 2013 to April 2014. The record was revised by checking the dates on which he was transfused, type of transfused blood component, type of premedication used, dose and if adverse reactions were recorded with the transfusion.

Results. A total of 841 transfusions were performed during the period May 2013 to April 2014, a total of 43 patients, which corresponds to 19.5 transfusions / patient. Total 200 (23.7%) were red cell concentrates, 388 (46.1%) and apheresis platelet concentrates, 206 (24.4%) to fresh frozen plasma and 47 (5.5%) to cryoprecipitate. Of the total transfusions had some kind of reaction in 11 (25.5%) in general, which were distributed as follows: five (45.4%) were in relation to red cell concentrates, 4 (36.3%) and platelet concentrates 2 (18.1%) of fresh frozen plasma. It is noteworthy that the patients who had reactions were those who were prescribed hydrocortisone, corresponding to 4 patients (36.3%), 3 (27.7%) had received combined treatment (diphenhydramine + hydrocortisone), 2 (18.1%) with diphenhydramine and 2 (18.1%) did not receive any premedication. Therefore the results show that even the non-premedicated had a similar or even lower frequency of adverse effects associated with transfusion premedication.

INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud establecen que para abastecer de sangre segura a la población se debe fomentar el trabajo en equipo, obtener la sangre y componentes sanguíneos de donantes voluntarios y altruistas, no remunerados y regulares, asegurándose que reciban una atención de calidad.

A la par deben establecerse programas para una evaluación estricta de los donantes así como para el procesamiento, conservación, análisis, suministro y aplicación terapéutica de los productos sanguíneos. Todos los componentes sanguíneos colectados deben ser estudiados para la detección de marcadores de agentes infecciosos transmisibles por transfusión.

Con el fin de incrementar la seguridad transfusional, se instauran las bases para la hemovigilancia, programa que proporciona información útil acerca de la morbilidad y mortalidad en torno a la donación sanguínea y a la transfusión, al tiempo que constituye una guía sobre las medidas preventivas para evitar o disminuir eventos y reacciones adversas. La hemovigilancia posibilita que de manera inmediata se activen los mecanismos de alerta y correctores necesarios ante cualquier complicación atribuible a la donación o a la transfusión. Esta información garantiza que se establezca un control de calidad continuo de la cadena transfusional, hecho que reporta beneficios indiscutibles, tanto para los donantes como para los receptores de sangre y componentes sanguíneos.

Con todo lo anterior, la medicina transfusional ha ido evolucionando de forma significativa, con la finalidad de constituir una medida terapéutica que ofrezca cada vez mayor seguridad para que el personal médico haga uso de la misma.

MARCO TEÓRICO.

La transfusión de componentes sanguíneos es una parte integral en el tratamiento de la población infantil al cuidado de pediatras, cirujanos, intensivistas y hematólogos/oncólogos. Los avances en las técnicas de recolección, separación, anticoagulación y preservación han resultado en la preparación de componentes de células rojas, plaquetas, glóbulos blancos y plasmas los cuales son superiores a la sangre completa que se usaba en el pasado ⁽¹⁾.

Los médicos que prescriben componentes sanguíneos no sólo deben tener un entendimiento general de las indicaciones y contraindicaciones de su uso, sino también deben tener el conocimiento de los métodos de preparación, el almacenamiento apropiado y los requerimientos para modificaciones posteriores en los productos sanguíneos para prevenir un efecto adverso potencial ⁽¹⁾.

Las medidas por excelencia ante una reacción transfusional aguda son la detención inmediata de la transfusión, mantener un acceso venoso permeable, verificar que la unidad transfundida sea la correcta para el paciente, dar manejo a los síntomas y notificar al banco de sangre para realizar una investigación del producto ⁽¹⁾.

TIPOS DE REACCIONES ASOCIADAS A LA TRANSFUSIÓN.

REACCIONES FEBRILES.

La fiebre es un síntoma común en las transfusiones, cuando ésta se presenta deberán sospecharse contaminación bacteriana, hemólisis aguda secundaria a incompatibilidad ABO o lesión aguda pulmonar asociada a transfusión. La etiología común menos severa es la reacción transfusional febril no hemolítica que se manifiesta con fiebre, que se acompaña de escalofríos, temblores y una sensación de malestar general. Se cree que son resultado de la liberación de citocinas pirógenas (IL-1B, IL-6, IL-8 y TNF-alfa) por leucocitos que están en el plasma durante su almacenamiento, es en estos casos, cuando existe una controversia en la utilidad de la premedicación ⁽¹⁾.

REACCIONES ALÉRGICAS.

Son las más comunes de las reacciones agudas transfusionales. La severidad va desde una urticaria leve y localizada, prurito, hasta broncoespasmo y anafilaxia. En estos casos por lo general la fiebre está ausente. Si los síntomas son leves y resuelven al detener la transfusión y administrando antihistamínicos, la transfusión puede reiniciarse. La mayoría de los pacientes con este tipo de reacciones responden a los antihistamínicos y la premedicación puede ayudar a prevenir la recurrencia. Estas reacciones se considera que son causadas por la respuesta de anticuerpos en el receptor contra proteínas del plasma dentro del producto sanguíneo. El tratamiento a largo plazo de los pacientes que tuvieron una reacción transfusional aguda es difícil. En ellos se recomienda el uso de premedicación con antihistamínicos y esteroides ⁽¹⁾.

REACCIONES HEMOLÍTICAS AGUDAS

Estas reacciones ocurren cuando glóbulos rojos son transfundidos a un receptor que ya ha preformado anticuerpos que están en los glóbulos rojos transfundidos. La mayoría son debidas a anticuerpos contra los grupos sanguíneos más antigénicos, A y B. Los signos y síntomas de una reacción aguda transfusional incluyen fiebre, escalofríos, náusea, vómito, disnea, dolor torácico, hipotensión, vasoconstricción y hemoglobinuria, con potencial progresión a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y falla renal aguda. En estos casos deben obtenerse cultivos de las unidades, prueba de Coombs directa de la prueba cruzada pretransfusión del paciente comparada a la postransfusión y verificar que la unidad haya sido la correcta (1).

LESIÓN PULMONAR AGUDA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN (TRALI)

La lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión ha ganado importancia en años recientes. La incidencia de ésta es variable, con reportes que sugieren cifras tan altas como son 1 por cada 4500 unidades transfundidas y los más recientes estiman que es de 1 por cada 260.000 transfusiones de todos los componentes. Además se ha visto que la incidencia está altamente ligada al tipo de componente sanguíneo administrado, siendo más frecuente en los componentes con alto contenido de plasma. Por lo anterior la mayor incidencia ocurre con la transfusión de PFC (1:66.000), luego plaquetas 1:420.000 y por último concentrado eritrocitario (1:2.860.000) (2). Esta reacción a menudo ocurre dentro de las 4 horas siguientes a la transfusión (1). La lesión pulmonar por transfusión ocurre cuando los anticuerpos (a menudo HLA I o II) que se encuentran en el plasma del donador interactúan con los leucocitos del receptor resultando en una activación leucocitaria y adhesión al endotelio pulmonar. Dicho proceso resulta en la liberación de enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que originan la lesión pulmonar, además de que se origina un aglutinamiento leucocitario que da lugar a obstrucción de los capilares pulmonares. Algunos autores también han hecho mención de un mecanismo no inmune en el cual ciertas sustancias leucocitarias que son presuntamente lípidos se encuentran en los componentes sanguíneos almacenados y que contribuyen a la activación (2). TRALI en la población pediátrica está reportada en un número limitado de casos. Sin embargo la población infantil de riesgo incluye aquellos con patología hematológica maligna (leucemias), postrasplantados de médula ósea y con desórdenes autoinmunes (1).

El enfoque más común para la prevención de la reacción febril no hemolítica y de las reacciones transfusionales es la premedicación con un antipirético y un antihistamínico, que en su mayoría han sido el acetaminofén y la difenhidramina. El uso de premedicación antes de la transfusión es una práctica que se ha ido extendiendo. Por ejemplo, Ezidiegwu et al reportó una tasa de premedicación del 80% en un gran Hospital de E.U. En una institución canadiense, Patterson et al reportó una tasa del 73%, que disminuyó a 50% después de la implementación de las directrices institucionales. En el Hospital Infantil de Saint Jude en Memphis,

donde la mayoría de transfusiones se administran a pacientes de oncología pediátrica, se ha observado una tasa de 68%.

La histamina es una molécula efectora importante en la respuesta alérgica. Después de la activación de los mastocitos, el contenido de los gránulos secretores que contienen histamina se liberan en el espacio extracelular generando entre sus efectos: dilatación de los vasos sanguíneos pequeños y aumento de la permeabilidad vascular, que son responsables del enrojecimiento y el edema del tejido. Estos efectos también pueden disminuir la resistencia vascular, disminuyendo así la presión arterial. La histamina también constriñe el músculo liso bronquial, lo que puede inducir a las sibilancias y dificultad respiratoria en algunas reacciones alérgicas. Es por ello que sería de esperarse que el uso de un antihistamínico tenga una acción sustancial aunque incompleta para la prevención o tratamiento de reacciones alérgicas. Hay tres tipos de receptores de histamina: H1, H2, y H3. La difenhidramina actúa selectivamente en el receptor H1 el cual es responsable del músculo liso y los efectos vasculares de la histamina; mediante el bloqueo de éstos, difenhidramina es capaz de contrarrestar síntomas relacionados.

La difenhidramina es ampliamente utilizada. La difenhidramina tiene efectos anticolinérgico y efectos antihistamínicos y puede penetrar en el SNC, donde a menudo causa somnolencia, estado de alerta disminuido, y deterioro cognitivo y en otros de forma paradójica, inquietud y nerviosismo. La difenhidramina pertenece a una clase de antihistamínicos con más probabilidades de inducir deterioro. Es importante considerar la toxicidad para decidir si debe usar esta medicación previa antes de una transfusión.

A pesar del hecho de que millones de receptores de transfusiones por año se premedican para prevenir reacciones transfusionales, la eficacia de la premedicación no ha sido sometido a pruebas rigurosas. El único ensayo clínico controlado con placebo en el uso de premedicación no mostró diferencia en la tasa de FNHTR con o sin premedicación. El ensayo incluyó 98 transfusiones en 51 pacientes oncológicos. La tasa de las reacciones fue de 15,2 % en los pacientes premedicados con placebo versus 15,4 % en los premedicados con 650 mg de acetaminofén VO y 25 mg de difenhidramina intravenosa. Un estudio retrospectivo de 7900 transfusiones administradas a 385 pacientes pediátricos con cáncer o que requerían trasplante de CPH evaluó el efecto de la premedicación en las tasas de reacciones alérgicas y FNHTR. En este estudio, los pacientes recibieron exclusivamente hemoderivados de prealmacenamiento leucorreducidos, irradiados, incluyendo sólo las plaquetas de aféresis de un solo donante. La incidencia de reacciones alérgicas fue de 0,75 % y de FNHTR, 0,28 %. Las reacciones alérgicas se asociaron con 0,9 % de las transfusiones en las que se administró difenhidramina, en comparación con el 0,56 % de los que no recibieron. Estos datos sugieren que la difenhidramina no es eficaz en la disminución de la incidencia de reacciones febriles o alérgicas. Sin embargo una limitación en los estudios y la literatura actual, es que el efecto de la pre-medicación sobre la

gravedad de la reacción no ha sido analizado. Por lo tanto, se desconoce si las premedicaciones pueden haber disminuido la gravedad de las reacciones, aún cuando no afectan a la incidencia ⁽³⁾. Además es de tomarse en cuenta que la premedicación conlleva elevación de costos. Ha sido estimado que la premedicación con acetaminofeno y difenhidramina puede costar más de \$ 40.000 al año a los niños del Hospital de St. Jude. Por lo tanto, la premedicación de los pacientes para prevenir reacciones de transfusión debe estar evaluada críticamente ⁽⁴⁾.

El Manual Técnico de la Asociación Americana de Bancos de Sangre afirma: "Los receptores que presentan reacciones alérgicas de forma frecuente asociadas a transfusiones pueden responder bien a la administración de antihistamínicos (por ejemplo, 25-50 mg de difenhidramina) media hora antes de una transfusión "⁽⁴⁾.

La hidrocortisona es el nombre farmacológico para el cortisol, el principal agente de glucocorticoides generada por la corteza suprarrenal. Sus propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras hacen a la hidrocortisona, farmacológicamente útil para prevenir y tratar reacciones alérgicas severas tales como anafilaxis y angioedema. El mecanismo de acción consiste en la inhibición de las funciones de los leucocitos ⁽⁵⁾.

El estudio de Wang 1992 (73 participantes asignados al azar, 146 participantes análisis pareado, 116 eventos benéficos) mostró que los pacientes tratados con hidrocortisona tuvo una menor tasa de reacciones febriles en comparación con los tratados con difenhidramina (OR 2.38, IC del 95%: 1,07 a 5,26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el área de Hematología Pediátrica se tiene la estadística de 1501 transfusiones a un total de 153 pacientes en el período de un año, correspondiendo a 9.8 transfusiones por paciente. Lo cual hace de la transfusión una práctica frecuente en el paciente con patología hematológica. La importancia de esto radica en que la transfusión no es inocua y dentro de los efectos adversos de la misma se incluyen: transmisión de enfermedades, aloinmunización, reacciones alérgicas, febriles y hemolíticas. Sin embargo, también es cierto que los avances recientes en la selección de donantes, en las pruebas para enfermedades infecciosas, el uso de filtros de leucoreducción y la irradiación gamma conllevan a la obtención de productos más seguros que los que se usaban en el pasado.

Es importante que el médico conozca la incidencia de los diferentes efectos adversos y sea capaz de reconocerlos para tomar las acciones apropiadas para prevenir la morbi-mortalidad asociada a ellos. Pero también se ha establecido la posibilidad de prevenir estos eventos, sobre todo en la población que es multitransfundida y por tanto están expuestos a un proceso de sensibilización y con ello mayor riesgo de reacciones adversas. Sin embargo, el uso de medicamentos para la premedicación no está exento de efectos adversos, como alteración en las enzimas hepáticas, hiperglicemia, somnolencia, interacción con otros medicamentos. Los estudios que comparan este tipo de premedicación no han demostrado en forma clara la eficacia de su uso.

Esta investigación se centrará en el uso de premedicación como una forma de prevención de dichos efectos adversos y en determinar el tipo de premedicación que ofrece mayores beneficios a éste tipo de pacientes. La finalidad de llevar a cabo esta investigación es conocer la funcionalidad de la premedicación, que tipo de premedicación debe utilizarse y si se pueden establecer criterios de uso de los mismos o establecer el tiempo de exposición a transfusiones que podemos esperar para iniciar una premedicación.

JUSTIFICACIÓN

La transfusión de los distintos hemoderivados (concentrados eritrocitarios, plaquetas, plasmas) se considera una práctica rutinaria en el área de Hematología Pediátrica. En un panorama general del servicio, se tienen en promedio 9.8 transfusiones por paciente y de forma particular el 45% reciben concentrado eritrocitario, 29.9% aféresis plaquetaria, 17.7% concentrado plaquetario, 7.4% PFC y 0.2% crioprecipitados.

En la literatura el SHOT (Riesgos serios del grupo de transfusión del Reino Unido) considera que las reacciones alérgicas transfusionales son las más frecuentes de todas las reacciones agudas asociadas a transfusión, sugiriendo una incidencia de éstas, de 14 por cada 100,000 componentes transfundidos, de los cuales 11 de cada 100,000 son de glóbulos rojos y 29 de cada 100,000 son para plaquetas y se ha visto que la premedicación con antihistamínicos previene la recurrencia. Inclusive hay literatura que recomienda el uso de antihistamínico y esteroide de forma combinada a fin de disminuir el riesgo. Esto está justificado principalmente por la fisiopatología de una reacción alérgica en la cual hay una respuesta de anticuerpos en el receptor contra proteínas solubles en el plasma del producto transfundido.

El paciente con patología hematológica maligna, requiere de transfusiones de forma repetida por su patología de base, exponiéndose en mayor medida a una reacción adversa por transfusión, y por tanto incrementando la morbilidad y costos del manejo. Es importante tener en cuenta que el uso de medicamentos para la premedicación no es inocuo, además de elevar costos, asimismo los estudios no son concluyentes en cuanto la eficacia del uso de premedicación.

Es por tal razón que esta investigación será llevada a cabo para determinar cuál es la mejor premedicación y cuando debe darse una terapia combinada.

OBJETIVOS

GENERAL. Determinar cuál es el medicamento más eficaz entre difenhidramina, hidrocortisona o ambos como premedicación en la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusión en pacientes con Leucemia Aguda *de Novo*.

ESPECÍFICOS.

Conocer la frecuencia de efectos adversos asociados a transfusión con el uso de difenhidramina e hidrocortisona en forma conjunta como premedicación.

Conocer la frecuencia de efectos adversos asociados a transfusión con el uso de difenhidramina como premedicación.

Conocer la frecuencia de efectos adversos asociados a transfusión con el uso de hidrocortisona como premedicación.

Conocer la frecuencia de efectos adversos asociados a transfusión sin usar premedicación.

Conocer los tipos de reacción adversa asociada a transfusión.

Conocer la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a transfusión

DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Los estudios previos reportan una frecuencia de reacciones adversas asociadas a transfusión del 30%. Por lo que con el uso de premedicación combinada, la cual se espera sea la más eficaz, suponemos una reducción al 10% de las mismas. El cálculo del tamaño de muestra se hace en base a esta reducción, con la fórmula para comparar proporciones:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Donde:

$\alpha = 0.05$

$\beta = 0.20$

p_1 = prevalencia grupo control 30%

p_2 = Prevalencia en el grupo de difenhidramina + hidrocortisona 5%

Dando un total de 28 pacientes por grupo.

Material y Métodos.

A todos los pacientes que hayan ingresado al servicio de Hematología Pediátrica con el diagnóstico de Leucemia Aguda *de Novo* se les inicia la quimioterapia de inducción a la remisión. Y dentro de dicho periodo que es de aproximadamente 30 días los pacientes tienen sus mayores requerimientos transfusionales tanto por la patología de base que condiciona citopenias como por efecto de la quimiotoxicidad. Por lo que se revisará el expediente en la sección que abarque dicho periodo. Los datos se irán tomando de las notas médicas y las hojas de enfermería las cuales llevan el registro de las transfusiones realizadas a los pacientes. Se verificarán las fechas en que se transfundió, que tipo de hemoderivado se transfundió, que tipo de premedicación se utilizó y a que dosis y si se registraron reacciones adversas con dicha transfusión.

Los grupos serán como sigue:

1. Premedicación con difenhidramina
2. Premedicación con hidrocortisona
3. Premedicación Combinada (difenhidramina + hidrocortisona)
4. Sin premedicación

Se realizará una hoja de recolección de datos donde se registrarán:

- Datos Generales del Paciente (Nombre, Edad, Sexo)
- Fecha del diagnóstico
- Número de transfusiones realizadas durante la quimioterapia de inducción a la remisión
- Tipo de hemoderivado transfundido
- Datos Generales del Hemoderivado (Grupo sanguíneo, Vol. Infundido)
- Premedicación utilizada
- Tipo de efecto adverso
- Manejo dado al paciente

De acuerdo a los datos recolectados se generará una estadística que nos determinará los objetivos específicos.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de 2 a 17 años 11 meses que se encuentren hospitalizados en el área de Hematología Pediátrica con dx de Leucemia Aguda de Novo de Mayo 2013-Mayo 2014
- Pacientes con Leucemia Aguda *de Novo* que en cualquier momento de su hospitalización para la quimioterapia de inducción requieran de una transfusión.
- Que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión.

- Pacientes que ya hubieran recibido la quimioterapia de inducción en otra Unidad

Criterios de eliminación.

- Pacientes que ya no quieran participar en el estudio
- Pacientes que ya no quieran recibir transfusiones

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Cuantitativa
Género	Clasificación de individuos o cosas en las que los mismos pueden ser ordenados según sus rasgos o características particulares	Femenino/ masculino	Cualitativa
Transfusión	Procedimiento a través del cual se suministra sangre o cualquiera de sus componentes a un ser humano.	No. de transfusiones recibidas	Cuantitativa
Concentrado eritrocitario	Unidad que contiene mayoritariamente glóbulos rojos, obtenidos por fraccionamiento de una unidad de sangre total de una donación única o de una sesión de eritroaféresis.	1 bolsa (250 ml)	Cuantitativa
Aféresis plaquetaria	Unidad que contiene principalmente trombocitos suspendidos en plasma, obtenidos por aféresis.	1 bolsa (120 ml)	Cuantitativa
Concentrado plaquetario	Unidad que contiene trombocitos en suspensión, obtenida mediante fraccionamiento de una unidad de sangre total.	1 bolsa (60 ml)	Cuantitativa
Plasma Fresco Congelado	Aquel obtenido de un donante de sangre total o mediante aféresis y que se congela en un periodo de tiempo y a determinada temperatura, que permitan que los factores lábiles de la coagulación se mantengan en estado funcional.	1 bolsa (180 ml)	Cuantitativa
Crioprecipitado	Fracción proteica del plasma fresco congelado que precipita al descongelarse en condiciones controladas.	1 pool (30 ml)	Cuantitativa
Fiebre	Temperatura igual o mayor a 38 grados	Termómetro	Cualitativa
Rash	Presencia de erupción que se manifiesta con cambio de color o textura en la piel.	Ausente/Prese nte	Cualitativa
Broncoespasmo	Es una contracción anormal del músculo liso de los bronquios, que resulta en un estrechamiento y en una obstrucción aguda de la vía respiratoria.	Ausente/Prese nte	Cualitativa
Escalofrío	Son causados por contracciones y relajaciones musculares rápidas y son la manera como el cuerpo genera calor cuando siente que hace frío	Ausente/prese nte	Cualitativa

VALIDACIÓN DE DATOS

Para la descripción de las variables demográficas se realizarán promedios y desviación estándar en caso de distribución normal y mediana y rango intercuartil para una distribución no paramétrica en variables cuantitativas, en variables cualitativas se expresarán porcentajes. Para comparar las características basales de los grupos y determinar si son o no diferentes se realizará prueba de t de student o de Kruskal Wallis en las variables cualitativas, de acuerdo a si tienen una distribución normal o no respectivamente. Se utilizará chi cuadrada para comprar variables cualitativas.

Para la comparación de los porcentajes de la prevalencia de reacciones adversas asociadas a transfusión se utilizará chi cuadrada, se determinará una significancia estadística con 0.05 y los cálculos se realizarán con STATA 10.0

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información y datos obtenidos de los pacientes a través de los expedientes clínicos analizados serán manejados con confidencialidad de acuerdo a los lineamientos marcados por el Instituto Federal de Acceso a la Información Pública IFAI. Dado que la información será obtenida del expediente clínico sin representar un riesgo a la salud, no requiere la participación de los pacientes para obtener consentimiento informado.

RESULTADOS

Los pacientes que se incluyeron en el estudio contaban con las características que se muestran en la Tabla No. 1

Tabla No. 1. Características de la población

Característica	Número	Porcentaje
Edad		
1 año	1	2.3%
2 - 5 años	14	32.5%
6 - 12 años	16	37.2%
> 12 años	12	27.9%
Sexo		
Femenino	18	41.8%
Masculino	25	58.1%
Grupo sanguíneo		
O positivo	37	86%
A positivo	5	11.6%
B positivo	1	2.3%
Diagnóstico		
Leucemia linfoblástica aguda	37	86%
Leucemia mieloide aguda	5	11.6%
Leucemia bifenotípica	1	2.3%



Gráfico 1.

Se realizaron un total de 841 transfusiones en el periodo de Mayo del 2013 a Abril del 2014, en un total de 43 pacientes, lo que corresponde a 19.5 transfusiones / paciente. Del total 200 (23.7%) correspondieron a concentrados eritrocitarios, 388 (46.1%) a aféresis y concentrados plaquetarios, 206 (24.4%) a plasma fresco congelado y 47 (5.5%) a crioprecipitados.



Gráfico 2.

Del total de transfusiones se presentó algún tipo de reacción en 11 (25.5%), en forma general, las cuales se distribuyeron del siguiente modo: 5 (45.4%) fueron en relación a concentrados eritrocitarios, 4 (36.3%) a concentrados plaquetarios y 2 (18.1%) a plasma fresco congelado. Se observa en los gráficos 3 y 4 respectivamente.

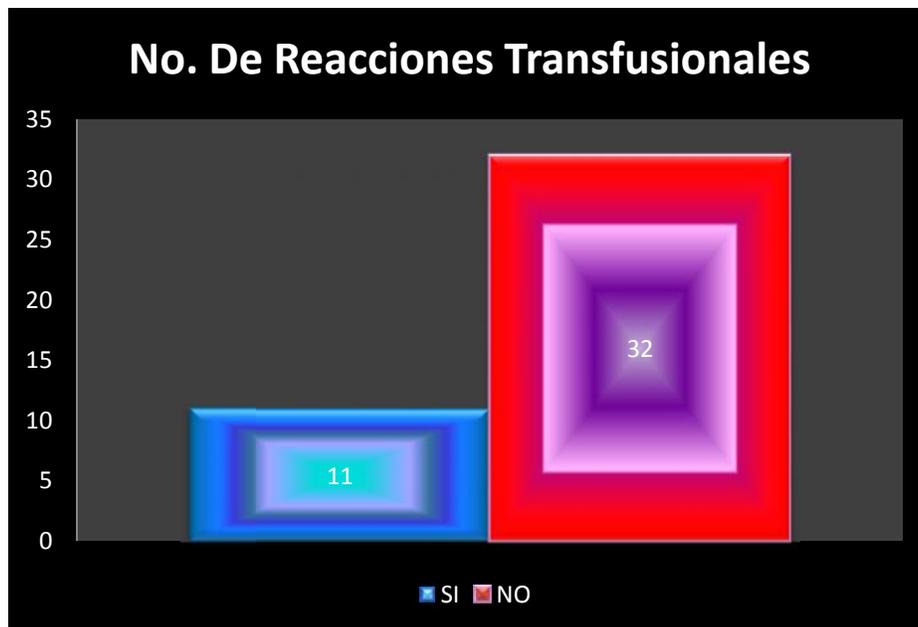


Gráfico 3.

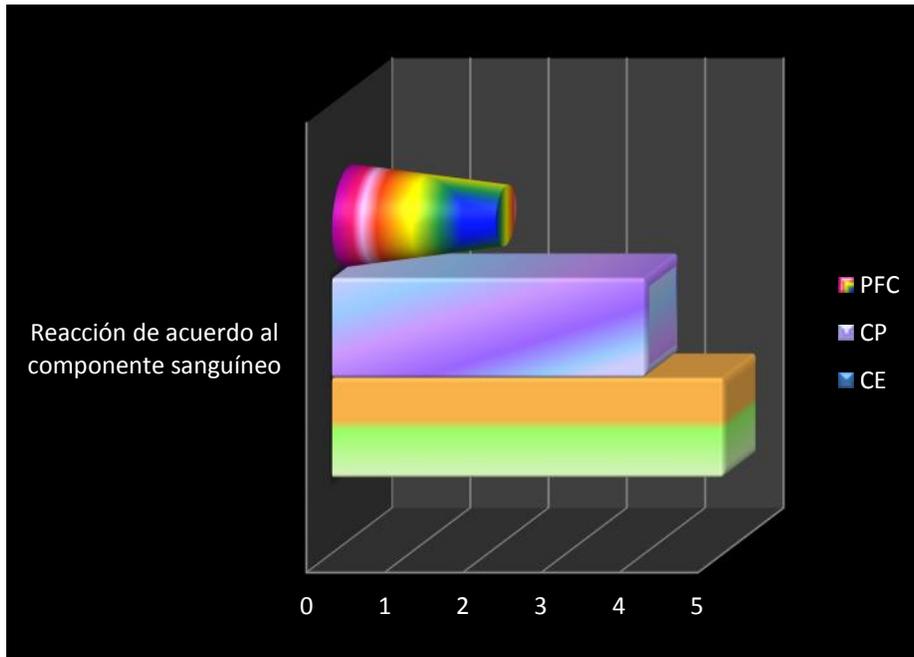


Gráfico 4.

De las reacciones adversas registradas en los pacientes, en su mayoría fueron descritas como leves. Las cuales se encontraron con la siguiente frecuencia: 6 (54.5%) con fiebre, 3 (27.2%) con rash, 1 (9%) con angioedema y 1 (9%) con ansiedad.



Gráfico 5.

En la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes estudiados se encontró que previo a la transfusión tenían la siguiente indicación como se cita a continuación: 10 (23.2%) sin premedicación, 12 (27.9%) con difenhidramina, 11 (25.5%) con hidrocortisona y 10 (23.2%) con hidrocortisona y 10 (23.2%).

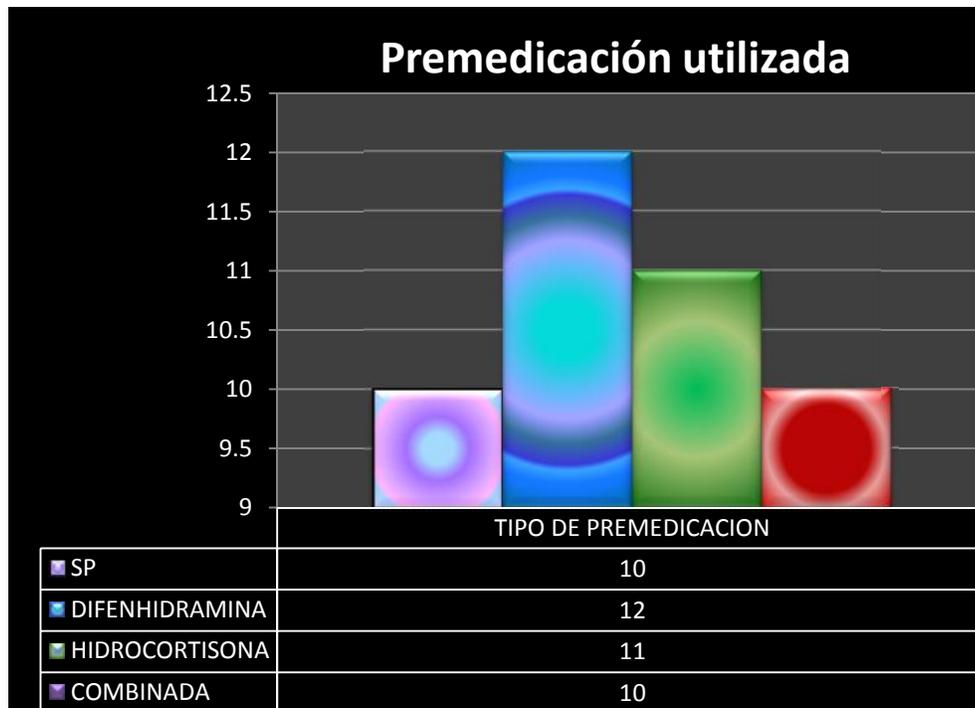
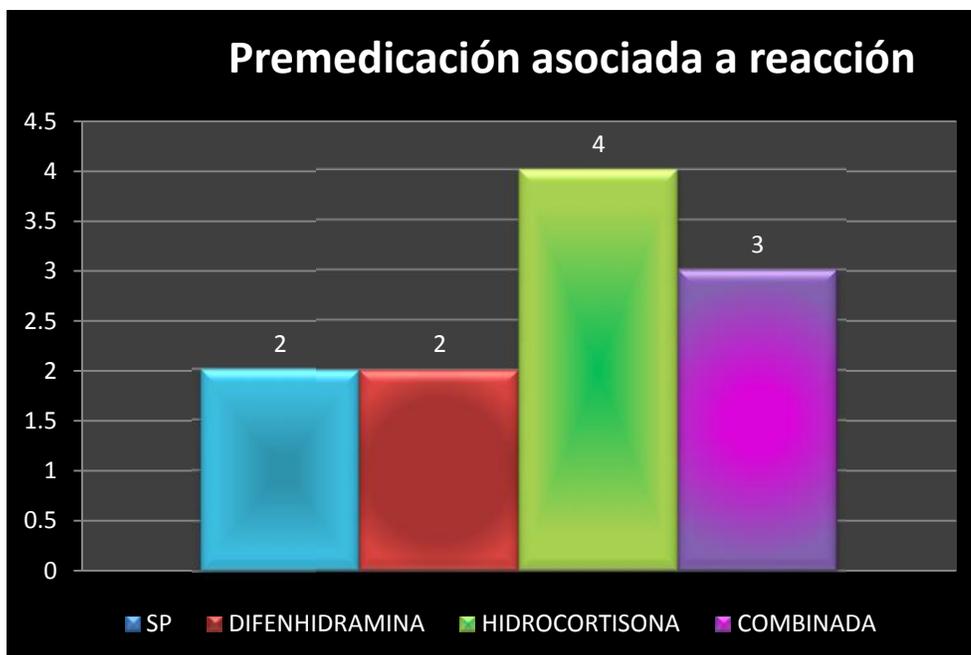


Gráfico 6.

Llama la atención que los pacientes que más presentaron reacciones fueron aquellos a quienes se les indicó hidrocortisona, correspondiendo a 4 pacientes (36.3%), 3 (27.7%) habían recibido tratamiento combinado (difenhidramina + hidrocortisona), 2 (18.1%) con difenhidramina y 2 (18.1%) no recibieron ningún tipo de premedicación.

En las reacciones reportadas de acuerdo a las premedicaciones antes mencionadas se registraron con hidrocortisona, 3 (75%) fiebres y 1 (25%) evento de ansiedad, con difenhidramina 1 (50%) fiebre y 1 (50%) angioedema, con terapia combinada 3 (100%) rash y sin premedicación 2 (100%) fiebre.



En el mismo expediente se buscó la justificación de dicha premedicación, sin embargo en las notas médicas sólo se encontró en 3 casos el antecedente de reacción transfusional previa y a partir de ese momento se estableció como premedicación fija, los cuales correspondieron a los casos con terapia combinada.

La dosis a la cual se indicaron ambos fármacos fue a 1mg/kg/día, indicándose únicamente 30 minutos previos a la transfusión, sin ningún otro tipo de observación.

De las reacciones registradas se documentó que para el control de la sintomatología se volvió a indicar premedicación, con resolución de la misma.

Como se esquematiza en las gráficas anteriores el uso de no - premedicación mostró una frecuencia similar de eventos adversos que con la difenhidramina, e inclusive menor comparada con la terapia combinada y con hidrocortisona.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con una población con patología hematológica maligna (Leucemias), y que por lo tanto, son pacientes con altos requerimientos transfusionales, exponiéndose de forma repetida a la posibilidad de presentar reacciones transfusionales. Cabe mencionar que se tomo en cuenta sólo el periodo de quimioterapia de inducción a la remisión el cual dura aproximadamente 1 mes, sin embargo son pacientes que se seguirán transfundiendo en menor medida durante la continuación de su tratamiento. Es de resaltar que con tan sólo una población de 43 pacientes se obtuvo un registro de 841 transfusiones en total, siendo el hemoderivado más utilizado las plaquetas en un 46.1%. Encontrándose una frecuencia de reacciones alérgicas en sólo un 1.3%.

No se encontró ninguna relación entre la presencia de reacción adversa y la edad, sexo, grupo sanguíneo, ni con el tipo de leucemia. La mayoría de los casos de reacciones se registraron en las LLA, sin embargo éstas representaban el 86% de los pacientes.

El hemoderivado con el cual se relacionaron la mayoría de las reacciones adversas fue con los concentrados eritrocitarios en un 45.4% y en segundo lugar con las plaquetas. El tipo de reacciones reportadas fueron en su mayoría fiebre 54.5%, lo cual coincide con lo documentado en la literatura, ya que las reacciones febriles no hemolíticas representan la forma más común de reacción transfusional y se cree que son resultado de la liberación de citocinas pirógenas por leucocitos que están en el plasma durante su almacenamiento y es por dicho mecanismo que existe una controversia en la utilidad de la premedicación o por lo cual se prefiere incluir el Paracetamol como una premedicación vs antihistamínico o esteroide, los cuales por otra parte han demostrado tener otro tipo de efectos tras su administración. En este estudio se reportó un caso de ansiedad el cual no podemos determinar si fue desencadenado por la transfusión o por la misma premedicación administrada. Un sólo caso de reacción adversa severa como fue el angioedema se presentó con el uso de difenhidramina.

No se puede comprobar que un medicamento sea superior al otro en cuanto a la prevención de efectos adversos asociados a la transfusión, lo cual concuerda con todos los estudios que hasta el momento se han realizado para tal fin. Aún existe controversia en cuanto a usar o no una premedicación determinada y no se han podido establecer criterios de cuándo y a quienes premedicar y con que medicamento.

CONCLUSIONES

- La frecuencia de reacciones transfusionales observada en éste estudio fue de 1.3%.
- La mayoría de las reacciones transfusionales se asociaron a la administración de concentrados eritrocitarios.
- Las reacciones reportadas más frecuentemente fueron rash y fiebre
- La mayoría de las reacciones reportadas fueron leves y resolvieron con una segunda premedicación.
- No hubo relación entre las reacciones adversas y el sexo, la edad, el grupo sanguíneo ni con la patología de base.
- Se presentó mayor frecuencia de reacciones adversas con hidrocortisona
- No hubo diferencia significativa entre la premedicación y la no premedicación
- En pacientes con antecedente de reacción transfusional se recomienda continuar usando premedicación
- No hay criterios establecidos para el uso de premedicación

BIBLIOGRAFÍA

1. Blood Component Therapy, Ross Fasano, MD^{a,c}, Naomi L.C. Luban, MD^b. Pediatric Clinics of North America 55 (2008) 421–445.
2. Diagnosis, treatment and reporting of adverse effects of Transfusion, Richard Torres, MD,^{1,2} Barton Kenney, MD,^{1,3} and Christopher A. Tormey, MD^{1,2}. Summer 2012 | Volume 43, Number 5 Lab Medicine.
3. Anemia and Transfusion in Critically Ill Pediatric Patients. A Review of Etiology, Management, and Outcomes. Daniel Sloniewsky, MD. Critical Care Clinics 29 (2013) 301–317.
4. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. Hazel Tinegate¹ (Writing group lead), Janet Birchall, Alexandra Gray, Richard Haggas, Edwin Massey, Derek Norfolk, Deborah Pinchon, Carrock Sewell, Angus Wells and Shubha Allard. British Journal of Haematology, 2012, 159, 143–153.
5. Platelet Transfusion Therapy. Sherrill J. Slichter, MD^a. Hematology Oncology Clinics of North America 21 (2007) 697–729.
6. Transfusion issues in cancer patients. Augusto B. Federici , Chiara Vanelli, Luisa Arrigoni. Thrombosis Research 129, Supplement 1 (2012) S60–S65.
7. Transfusion of Blood and Blood Products: Indications and Complications Sanjeev Sharma, Md; Poonam Sharma, Md and Lisa N. Tyler, Md. American Academy of Family Physicians 2011. www.aafp.org/afp.
8. Transfusion Reactions. Newer Concepts on the Pathophysiology, Incidence, Treatment, and Prevention of Transfusion-Related Acute Lung Injury. David M. Sayah, MD, Mark R. Looney, MD, Pearl Toy, MD
9. Acetaminophen and Diphenhydramine Premedication for Allergic and Febrile Non-hemolytic Transfusion Reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice?. Terrence L. Gelger and Scott C. Howard. Trans. Med. Rev. January 2007, 21 (1) : 1-12.
10. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review). Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodriguez-Malagon N. The Cochrane Library Collection 2010 Issue 7.
11. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. Aaron A.R. Tobian, Karen E. King, and Paul M. Ness. Transfusión 2007;47:1089-1096.