



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE
CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Prevalencia de refractariedad plaquetaria y factores
asociados, en los pacientes transfundidos de la UMAE H.
Cardiología CMN SIGLO XXI”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

SERRANO BOJORQUEZ DULCE CAROLINA
Médico Residente de Patología Clínica, UMAE Hospital de Cardiología Centro
Médico Nacional Siglo XXI IMSS.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720.
Teléfono 56276900 ext. 22053
correo: d.carolina.sb@hotmail.com, teléfono: 5560750365

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARIA DE GUADALUPE SOUTO ROSILLO
Médico Patólogo Clínico adscrito al servicio de transfusiones
, UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720.
Teléfono 56276900 ext. 22053
maria.souto@imss.gob.mx/drasoutor@gmail.com

ASESOR

DRA. LILIANA M.ANZA COSTABILE
Jefe del Depto de Anestesiología
UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720.
Teléfono 56276900 ext. 22181
liliana.anza@imss.gob.mx



CD.MX., 2016



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.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Efraín Arizmendi Uribe
Director General
UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
Director Médico
UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

Dra. Alejandra Madrid Miller
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

Dr. Alberto de Jesús Treviño Mejía
Profesor Titular del Curso de Posgrado de la Especialidad de Patología Clínica
UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

Dra. María de Guadalupe Souto Rosillo
Asesora de Tesis
Médico Encargada del Servicio de Transfusiones
UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres; por ser mi esqueleto en este largo camino que va tomando forma día a día.

A mi hermano Jesús Eduardo, por ser la persona más constante en mi vida.

A mi esposo Roberto, por darme su amor todos los días.

A mi tutora, Dra. Guadalupe Souto; por su ayuda, consejos y paciencia.

Al TLC. Luis Callejas; Luisito, sin ti no habría tesis.

A la Patología Clínica; por darme lo mejor de mi vida.

CONTENIDO	PAGINA
ABREVIATURAS.....	05
RESUMEN.....	06
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	07
JUSTIFICACION.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	24
OBJETIVOS.....	25
HIPOTESIS.....	25
MATERIAL Y METODOS.....	26
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	30
CONSIDERACIONES ETICAS Y RECURSOS.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSION.....	44
CONCLUSIONES.....	48
ANEXOS.....	50
BIBLIOGRAFIA.....	66

ABREVIATURAS

CCI. (por sus siglas en ingles Corrected Count Increment) Incremento corregido.

PR. porcentaje de recuperación.

HLA. (por sus siglas en ingles Human Leukocyte Antigen) antígenos leucocitarios humanos.

HPA. (por sus siglas en ingles Human Platelet Antigen) antígenos plaquetarios humanos.

CID. coagulación intravascular diseminada.

IgG. inmunoglobulina G.

ELISA. (por sus siglas en ingles Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ensayo por inmuoadsorción ligado a enzimas

GP. glucoproteína.

CD. (por sus siglas en ingles Cluster of Differentiation) marcador de diferenciación.

MACE. (por sus siglas en ingles Modified Antigen Capture ELISA) captura de antígeno por ELISA

MAIPA. (por sus siglas en ingles Monoclonal Antibody Immobilization Of Platelet Antigens) inmovilización del antígeno plaquetario mediante anticuerpo monoclonal

PECAM. (por sus siglas en ingles Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule) molécula de adhesión endotelial de plaquetas.

TRAP. (por sus siglas en ingles Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets) guía para la reducción de aloinmunización a plaquetas.

UMAЕ. Unidad de Medicina de Alta Especialidad.

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social.

EDTA. ácido etilendiaminotetraacético

RESUMEN

La terapia transfusional plaquetaria es comúnmente utilizada en casos de trombocitopenia, así como en pacientes con cirrosis hepática o aquellos que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, con lo cual uno de los principales problemas secundario a la transfusión, es el desarrollo refractariedad a las plaquetas transfundidas, la cual es definida como un incremento postransfusional de plaquetas menor a lo esperado tras dos transfusiones consecutivas¹⁷ y que deriva de cualquier condición que resulta en la eliminación prematura de las plaquetas de la circulación; y puede ser clasificada en inmunológica o no inmunológica. Las causas inmunológicas incluyen aloinmunización a HLA y/o a antígenos plaquetarios específicos, anticuerpos ABO y/o complejos inmunes circulantes. Las causas no inmunológicas se basan en factores relacionados con el receptor, entre los que se encuentran fiebre o infección, CID, esplenomegalia, hemorragias, enfermedad injerto contra huésped y fármacos (penicilina, anfotericina B, vancomicina, etc.).^{1,2,4} Para evaluar la refractariedad plaquetaria, existen diferentes fórmulas; el incremento corregido a la primer hora postransfusional (CCI) y el porcentaje de recuperación (PR). De esta manera un CCI a la primer hora, menor de $5 \text{ a } 10 \times 10^9/\text{L}$ y/o un porcentaje de PR de 20 a 30% o CCI 18 a 20 horas después de la transfusión menor a 4.5×10^9 plaquetas/L y PR < 20% sugieren refractariedad plaquetaria.^{2,14,19}

La refractariedad plaquetaria se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, periodos de estancia más largos, mayores costos y gastos totales, y un mayor número de días de fiebre postoperatoria.^{3,12,14} La refractariedad es un proceso complejo y plantea un gran desafío en pacientes con trombocitopenia, debido a que es una entidad multicausal. Por otro lado, es importante la identificación de los problemas de calidad del producto y la necesidad de una supervisión continua de la práctica de la transfusión hospitalaria, para evitar confusiones en el diagnóstico de esta entidad.^{1,2,4}

palabras clave: refractariedad plaquetaria, incremento corregido, porcentaje de recuperación.

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las plaquetas son células anucleadas, con forma discoide de aproximadamente 3 a 5 micrómetros de diámetro y 0.5 micrómetros de profundidad, que se encuentran en circulación sanguínea aproximadamente 10 días, en un rango que va desde 150 a 400 x10⁹ plaquetas/L. En los sitios de lesión vascular, las plaquetas cambian de forma, se adhieren al sitio de lesión y secretan citoquinas que son esenciales para la reparación tisular. De este modo, las plaquetas son un componente indispensable con una concentración mínima de aproximadamente 7.1 plaquetas x10⁹/L por día necesario para mantener la integridad vascular y así evitar las complicaciones hemorrágicas que previsiblemente aparecerán por debajo del mismo.^{1,2,4,8,9}

El rol de las plaquetas en la hemostasia, está determinado por interacciones receptor-ligando, que involucran glicoproteínas de la superficie plaquetaria; las cuales son expresadas por genes polimórficos, que provocan cambios aminoacídicos, en ellas. Dichos cambios, proporcionan a las glicoproteínas, la capacidad de actuar como sitios antigénicos, e inducir la formación de anticuerpos ante la presentación de antígenos afines, como en el embarazo o tras una transfusión.⁸ Además de las glicoproteínas, las plaquetas expresan diversos antígenos de superficie sobresaliendo los antígenos HLA de clase I (HLA I) y antígenos plaquetarios humanos específicos (HPA), además de los antígenos de los sistemas ABO, Lewis y P. Los sistemas antigénicos más importantes para la supervivencia plaquetaria en circulación, son: HLA I, HPA y ABO.¹⁰ Desde hace varios años, se ha reconocido que aquellos pacientes que reciben terapia transfusional con concentrados plaquetarios en razón de 2 o más, son más propensos a desarrollar pobres respuestas a la transfusión, secundario a una rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.^{2,4} Esta pobre respuesta se denomina como refractariedad plaquetaria.

Los concentrados plaquetarios óptimos para su transfusión, son obtenidos mediante dos métodos diferentes: los que se obtienen a partir del fraccionamiento de unidades de sangre total de reciente obtención, partir del plasma rico en plaquetas o de la capa leucoplaquetaria (método de buffy coat); y los que se obtienen por procedimientos de aféresis.

Estudios comparativos han demostrado que no existen diferencias en la calidad de estos concentrados plaquetarios cuando se almacenan durante un máximo de 5 días; a continuación se exponen las características de los diferentes métodos de obtención de los concentrados plaquetarios.

<i>Diferencias de los métodos de obtención de los concentrados plaquetarios</i>			
característica	Método de buffy coat	Método de plasma rico en plaquetas	Métodos de aféresis
<i>Método de preparacion</i> ^{14,15,20}	de automatizado	No completamente automatizado	Automatizado
<i>Tiempo de preparacion</i> ^{14,15}	Hasta 24 horas después de la recolección	Hasta 6 horas después de la recolección	Al momento de la recolección
<i>Liberación de productos</i> ^{14,15}	Rápida liberación	Lenta liberación	Rápida liberación
<i>Leucocitos residuales</i> ^{14,15,16,20}	<0.05 x 10 ⁹ por unidad	<0.2 x 10 ⁹ por unidad	<1 x 10 ⁶ por unidad
<i>Contenido de plaquetas</i> ^{14,15,16,20}	>6.0 x 10 ¹⁰ por unidad	>6.0 x 10 ¹⁰ por unidad	>200 x 10 ⁹ x
<i>supervivencia</i> ^{14,15,16}	Hasta 5 días	Hasta 3 días	Hasta 5 días

Diferencias de los métodos de obtención de los concentrados plaquetarios.

14* Sherrill, 2007

15* Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012

16 * Slichter, 2005

20* Stroncek, 2007

A lo anterior, hay que agregar que, la principal ventaja de las plaquetas obtenidas por aféresis es que estas plaquetas son obtenidas de un único donante; por el contrario, para obtener un número equivalente de plaquetas obtenidas de sangre total, se requiere entre 5 y 6 concentrados plaquetarios obtenidos de diferentes

donadores cada uno. Así, la reducción a la exposición a diversos donantes mediante el uso de las plaquetas obtenidas por aféresis tiene potenciales ventajas, como la reducción de infecciones transmitidas por transfusión y la incidencia de aloinmunización.^{14,16}

Dentro de las indicaciones para la transfusión de concentrados plaquetarios se encuentra la transfusión profiláctica en aquellos pacientes con recuentos plaquetarios menores o iguales a $20 \times 10^9/L$ o aquellos pacientes que tengan recuentos más elevados de dicho valor, pero tienen indicaciones clínicas que justifiquen el uso de la transfusión; por ejemplo la existencia de sangrado.^{16,27} Una vez realizada la transfusión de componentes plaquetarios, existen tres parámetros que evalúan la eficacia transfusional: 1) ¿Cuántas de las plaquetas transfundidas circulan inmediatamente después de la transfusión?; 2) ¿Cual es el intervalo para la próxima transfusión, y 3) ¿La transfusión plaquetaria puede prevenir o controlar cualquier sangrado activo?. Normalmente, aproximadamente un tercio de las plaquetas liberadas por la médula ósea o provenientes de una transfusión sufren secuestro esplénico. En los pacientes esplenectomizados, 90% de las plaquetas transfundidas se encuentran en circulación, así como los pacientes que tienen hiperesplenismo, la recuperación de las plaquetas se reduce proporcionalmente al tamaño del bazo. Por lo tanto, para lograr un incremento posterior a la transfusión, se requiere un menor número de plaquetas en aquellos pacientes esplenectomizados en comparación con aquellos que tienen hiperesplenismo.¹⁴

El tiempo necesario para una siguiente transfusión (es decir, el tiempo de supervivencia después de la transfusión de plaquetas) está directamente relacionado con la cuenta de plaquetas posterior a la transfusión del paciente. Las plaquetas salen de la circulación por dos mecanismos: 1) por senescencia, con un período de vida máximo de 10.5 días; y 2) por la extracción de una fracción fija por el bazo, que consiste aproximadamente a 7100 plaquetas/ $\mu L/día$; que refleja el número de plaquetas necesarias para mantener la integridad endotelial propiciando la homeostasis de la hemostasia.¹⁴

1.1 DEFINICION DE REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA

La terapia transfusional plaquetaria es comúnmente utilizada en casos de trombocitopenia, así como en pacientes con cirrosis hepática o aquellos que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, con lo cual uno de los principales problemas secundario a la transfusión, es el riesgo de desarrollar refractariedad a las plaquetas transfundidas.¹⁷

La refractariedad plaquetaria puede ser definida como un incremento postransfusional de plaquetas menor a lo esperado tras dos transfusiones consecutivas. Otros autores definen a los pacientes refractarios como aquellos con un incremento corregido una hora posterior a la transfusión de <5000 plaquetas con respecto a la cifra basal, después de dos transfusiones plaquetarias consecutivas.^{16,18,22} El hecho de que no exista un consenso, provoca una falta de acuerdo sobre la definición precisa, dificultando el diagnóstico temprano de esta entidad.^{1,2,4,11} La refractariedad plaquetaria deriva de cualquier condición que resulta en la eliminación prematura de las plaquetas de la circulación; y puede ser clasificada en inmunológica o no inmunológica dependiendo de la causa que la provoque.²⁸ Las causas inmunológicas incluyen aloinmunización a HLA y/o a antígenos plaquetarios específicos (HPA), secundario a una exposición previa ya sea mediante embarazo, transfusiones, trasplantes, anticuerpos ABO y/o complejos inmunes circulantes. Las causas no inmunológicas se basan en el supuesto mecanismo de destrucción plaquetaria así como en factores relacionados con el receptor, entre los que se encuentran fiebre o infección, desarrollo de CID, esplenomegalia, hemorragias, enfermedad injerto contra huésped y fármacos que provoquen trombocitopenia por diferentes mecanismos (penicilina, anfotericina B, vancomicina, etc.).^{1,2,4}

1.2 CAUSAS INMUNOLOGICAS

Actualmente, diversos estudios manejan que la presencia de anticuerpos del tipo anti-HLA o anti-HPA, son responsables de aproximadamente el 50% de los problemas relacionados a la transfusión de componentes plaquetarios. Aunque, establecer la causa de refractariedad plaquetaria es una situación complicada, debido a que cuando se sospecha de una causa inmunológica algunos autores consideran refractariedad cuando el incremento corregido una hora posterior a la transfusión es menor a $7,500/\mu\text{L}$.¹⁷ Sin embargo en diversos estudios avalados por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y en la mayoría de las Guías transfusionales, el recuento menor a 5000/ml es el punto de corte para establecer el diagnóstico de refractariedad.

Anticuerpos anti-HLA

Los genes de los antígenos del sistema HLA están localizados en el complejo principal de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6, el cual se hereda como un haplotipo, distribuidos en diferentes locus estrechamente ligados y denominados como clase I: A, B y C, y clase II: DR, DQ y DP. Los productos de la clase I son glicoproteínas que se encuentran expresadas con intensidades variables sobre la membrana de la mayoría de las células del cuerpo humano, incluyendo plaquetas, linfocitos, granulocitos y monocitos.^{1,10} Las plaquetas son el principal elemento con HLA de clase I (HLA-A y HLA-B) presente en la sangre, reportándose un promedio de cerca de 20 000 moléculas de HLA clase I por plaqueta.^{8,28} Debido a lo anterior, una secuela de la transfusión plaquetaria, es la aloinmunización a antígenos del sistema HLA y en menor medida a antígenos HPA expresados en las plaquetas o en los linfocitos del donante; de cualquier forma, es imprescindible la intervención de células nucleadas del donante con antígenos HLA de clase II que sean reconocidos como extraños por el huésped, ya que estas son las que actúan como presentadoras de los antígenos HLA de clase I a los linfocitos T del receptor.^{2,13}

Como ya se menciona, la causa más común de la refractariedad grave es la aloinmunización, con la formación de anticuerpos IgG a HLA-A o B; que se presenta generalmente en personas que han recibido transfusiones o un trasplante, previo a la transfusión de plaquetas con una falta de respuesta. Otra situación pre disponente a la refractariedad, es el antecedente de embarazo ya que en este caso la mujer puede ser aloinmunizada por leucocitos fetales que han pasado transplacentariamente a la madre. Estudios epidemiológicos refieren que se han encontrado anticuerpos anti-HLA I en el 14% de las mujeres con antecedente de uno o dos embarazos, sin embargo hasta el 26% en aquellas con tres o más embarazos previos.^{1,2,8,11,17,18,20,24}

Lo anterior, se ha demostrado en diversos estudios que evidencian una disminución significativa en la incidencia de refractariedad plaquetaria cuando se utilizan productos de aféresis plaquetaria previamente leucorreducidos, ya que se reduce la exposición a las células presentadoras de antígenos; sin embargo a pesar de realizar este procedimiento, el 18% de los individuos que reciben estos productos, continúan desarrollando aloinmunización.^{12,13,18} Otra alternativa moderna sugerida en la prevención del desarrollo y manejo de refractariedad es la compatibilidad de HLA entre donador y receptor mediante diferentes metodologías entre las que se incluyen técnicas radioactivas, citometría de flujo, ELISA y procedimientos en fase sólida.²² Si bien, la compatibilidad HLA entre donador y receptor, ha logrado incrementos plaquetarios en pacientes con refractariedad autoinmune, algunos estudios han encontrado que hasta un 40% de las transfusiones plaquetarias con HLA compatible permanecen sin éxito.^{12,18,20}

Interesantemente, algunos estudios, han reportado que hasta el 50% de los pacientes que desarrollan un anticuerpo anti-HLA, manifiestan refractariedad plaquetaria ante la transfusión; sin embargo; no todos los pacientes que desarrollan un alo-anticuerpo anti-HLA, secundario a transfusión de plaquetas, desarrollaran dicha refractariedad.¹⁴ A pesar de que la refractariedad plaquetaria no representa una complicación frecuente en el entorno quirúrgico, hay muy pocas estimaciones

sobre este problema en dichos pacientes. Un estudio reciente, demostró que la aloinmunización anti-HLA fue detectada de 20 a 50 días después de la transfusión en el 12.6% de 317 pacientes sometidos a cirugía cardíaca.¹⁸

Anticuerpos anti-HPA

Se han descrito 33 antígenos plaquetarios humanos, los cuales están expresados en seis glicoproteínas en la superficie plaquetaria (GPIIb, GPIIIa, GPIIb, GPIIb, GPIIa y CD109); de los cuales 20 se encuentran en grupos bialélicos (HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 y HPA-15), cada uno con un antígeno de alta y baja frecuencia. La glicoproteína IIb/IIIa, está formada por dos integrinas (CD41 y CD61 respectivamente) que forman un complejo dependiente de calcio en la superficie plaquetaria, y que funge como receptor de fibronectina, vitronectina, fibrinógeno, y factor de Von Willebrand. Debido a la alta densidad de glicoproteína IIb/IIIa en la superficie plaquetaria de aproximadamente 80,000 moléculas expresadas por plaqueta; 20 de los 33 HPA reconocidos se expresan en este complejo; por lo cual parece ser la más inmunogénica de todas las glicoproteínas plaquetarias. HPA-1a fue el primer antígeno plaquetario descrito y el más estudiado hasta la actualidad, está expresado en la integrina IIIa y los anticuerpos anti-HPA-1a son los mayormente encontrados en los pacientes con refractariedad plaquetaria de origen inmunológico.

El antígeno HPA-4, también está expresado en la misma integrina, y aunque ambos antígenos se han relacionado con refractariedad plaquetaria, la incidencia de refractariedad por anticuerpos anti HPA-4 es menor. Por otro lado, el antígeno HPA-3, está expresado en la integrina IIb, aunque no se ha demostrado completamente su intervención en el desarrollo de refractariedad plaquetaria, ya que los anticuerpos dirigidos contra este antígeno son difícilmente detectados por las técnicas convencionales MACE (*modified antigen capture ELISA*) y MAIPA (*monoclonal antibody immobilization of platelet antigens*) en las cuales, los anticuerpos IgG anti-glicoproteína IIb/IIIa o anti HLA-I son capturados por anticuerpos monoclonales.⁸

La glicoproteína Ib/IIa (CD49b/CD29 respectivamente), se encuentra en la superficie plaquetaria en una cantidad de 3000 a 5000 moléculas por plaqueta y funge como receptor principal del colágeno. El HPA-5 se encuentra expresado en dicha glicoproteína y los anticuerpos contra este sitio antigénico son los segundos más frecuentemente detectados después del HPA-1a; pero debido a que el número de antígenos expresados por plaqueta es bajo, la severidad de la destrucción plaquetaria dependiente del anticuerpo anti HPA-5 es menor. El CD109 es una proteína perteneciente al grupo de las α 2 macroglobulinas, que se encuentran en una cantidad de 1000 moléculas por plaqueta, aunque su expresión puede aumentar en linfocitos T, células hematopoyéticas y células endoteliales. En la molécula del CD109, se encuentra expresado el antígeno HPA-15, que aunque su detección es difícil debido al bajo número de antígeno por plaqueta y a su fácil degradación por almacenamiento; se ha demostrado que la existencia de anticuerpos anti HPA-15 está relacionado con el proceso de refractariedad plaquetaria.⁸

<i>antígeno</i>	<i>Frecuencia</i>			<i>glicoproteína</i>	<i>Desorden plaquetario de origen inmune relacionado</i>
	Caucásicos (%)	Africanos (%)	Asiáticos (%)		
HPA-1a	72 a/a	90	100	GP IIIa	TNA, PTP, RP
HPA-1b	26 a/b, 2 b/b	10	0		
HPA-2a	85 a/a	71	95	GP Ib	TNA, PTP, RP
HPA-2b	14 a/b, 1b/b	29	5		
HPA-3a	37 a/a	68	59.5	GP IIb	TNA, PTP, RP
HPA-3b	48 a/b, 15 b/b	32	40.5		
HPA-4a	>99.9 a/a	100	99.5	GP IIIa	TNA, PTP, RP
HPA-4b	<0.1 a/b, <0.1 b/b	0	0.5		
HPA-5a	88 a/a	82	98.6	GP Ia	TNA, PTP, RP
HPA-5b	20 a/b, 1b/b	18	0.4		
HPA-15a	35 a/a	65	53	CD 109	TNA, PTP, RP
HPA-15b	42 a/b, 23 b/b	35	47		

*modificado de B. R. Curtis y. McFarland, 2013.

sistema ABO

Los antígenos propios del sistema ABO se expresan en la superficie celular plaquetaria adjuntos a las glicoproteínas plaquetarias. La mayoría de estos se expresa en GPIIb y la molécula de adhesión endotelial de plaquetas (PECAM-1, CD31). Se ha demostrado que las plaquetas expresan niveles variables de antígenos A y B calculados en un rango de 2,100 a 16,000 moléculas por plaqueta; por lo cual, el plasma en el que se encuentran suspendidas contiene anticuerpos de origen natural a los antígenos A y B que están ausentes en la plaqueta.²⁵ Con base en la premisa anterior, una transfusión plaquetaria ABO incompatible, puede tener repercusiones importantes en la respuesta inmune del paciente transfundido y por lo tanto debe considerarse como una de las causas de sensibilización y por lo tanto de refractariedad plaquetaria, dependiendo del grado de incompatibilidad: mayor o menor.^{5,8}

La incompatibilidad ABO mayor se produce cuando se transfunden plaquetas, que contienen antígenos del donante que son incompatibles con anticuerpos presentes en el plasma del receptor. Por el contrario, una incompatibilidad ABO menor se produce cuando el concentrado plaquetario contiene plasma con anticuerpos incompatibles con los antígenos ABO del receptor. En el caso de la incompatibilidad ABO menor, el resultado es una reacción hemolítica secundaria a que los anticuerpos adquiridos de forma pasiva se unen a las plaquetas y a los eritrocitos del receptor.^{2,5,6}

Un estudio realizado en 1990 demostró la importancia de la compatibilidad ABO sobre las tasas de refractariedad plaquetaria y aloinmunización. Los receptores de las plaquetas ABO no compatibles aumentaron sus títulos de anticuerpos anti-A o anti-B en función de la incompatibilidad de las plaquetas que recibieron. Sin embargo, los receptores de las plaquetas con incompatibilidad ABO también desarrollaron refractariedad de plaquetas a un ritmo mayor que los receptores de

plaquetas ABO compatibles 69% frente al 8% respectivamente; así como incrementos plaquetarios postransfusionales inferiores (un 20% inferior al esperado) en comparación con aquellas transfusiones plaquetarias ABO compatibles.^{14,20,26} Lo anterior se corrobora en estudios alternos, donde se ha encontrado un 72.9% de éxito transfusional en transfusión de plaquetas compatibles en comparación con 33,3% de éxito en transfusión plaquetas incompatibles.^{22,25}

1.3 CAUSAS NO INMUNOLOGICAS

Diversos factores clínicos son considerados como causa de un pobre incremento en la cifra de plaquetas posterior a la transfusión o como reductores de la supervivencia plaquetaria, los cuales habitualmente están presentes en el mismo paciente que ha recibido la transfusión; y que aparecen sistemáticamente implicados en los diversos estudios sobre refractariedad plaquetaria de causa no inmunitaria, tales como fiebre, infección, CID, esplenomegalia y farmacos.^{2,29} Diversos estudios han demostrado, que en el 88% de transfusiones plaquetarias realizadas sin lograr una respuesta satisfactoria, los factores no inmunitarios fueron la causa principal de desarrollo de la refractariedad.^{18,20,22,29}

fiebre/infección

La fiebre se define como la temperatura máxima por día mayor o igual 101°F o 38.4°C. En el curso de una infección severa, definida como neumonía o bacteriemia con hemocultivos positivos en el periodo de las primeras 24 horas de su obtención; las plaquetas exponen criptoantígenos en su superficie a los que van a fijarse anticuerpos que propician la destrucción de las mismas a su paso por el sistema mononuclear-fagocítico. Asimismo se produce un aumento de la tasa de IgG asociada a la plaqueta que puede favorecer la destrucción posterior y afectar su

supervivencia; lo anterior se ha visto señalado en diversas publicaciones en donde refieren una reducción del 20-40% del incremento postransfusional.^{2,16}

coagulación intravascular diseminada (CID)

La coagulación vascular diseminada se define como valores de fibrinógeno <100 mg/dL, con cuantificación de productos de degradación del fibrinógeno mayor de lo normal; y se caracteriza por el consumo de factores de coagulación a través de la generación no regulada y excesiva de la trombina, lo que lleva a la deposición de fibrina en los pequeños vasos.¹ La activación anormal de la coagulación y el proceso de consumo se asocia con un aumento del consumo de plaquetas.^{2,16}

esplenomegalia

El bazo es el factor más importante que afecta los incrementos de recuento plaquetario posterior a una transfusión, ya que secuestra una gran proporción de plaquetas. En condiciones normales el 62% de las plaquetas son destruidas a causa del bazo; a diferencia de aquellos pacientes con esplenomegalia en donde este porcentaje se eleva hasta un 85%. En aquellos pacientes pos operados de esplenectomía, el sitio principal de destrucción plaquetaria es el hígado, en donde el porcentaje corresponde al 89%. La cantidad de plaquetas recuperadas de la circulación poco después de la transfusión es 26% para los pacientes con grandes bazos, 62% en condiciones normales y 97,8% para los pacientes con asplenia. A los 30 min después de la transfusión, 80% de las plaquetas se encuentran en el bazo de los pacientes con esplenomegalia, mientras que sólo el 40% de las plaquetas están presentes en los bazos en condiciones de normalidad.^{1,14}

fármacos

Está documentado que ciertos fármacos pueden producir trombocitopenia y contribuir a la refractariedad por diferentes mecanismos: toxicidad medular, destrucción plaquetaria inmunitaria y no inmunitaria. Son numerosos los fármacos reconocidos como capaces de producir una alteración de la función plaquetaria y trombocitopenia, pero de todos ellos los antibacterianos y antifúngicos (penicilina, anfotericina B, vancomicina), son los más comunes.²

*Lista de medicamentos con soporte bibliográfico que demuestra su asociación con trombocitopenia o con la formación de anticuerpos antiplaquetarios drogo-dependientes.**

Fármacos usados para enfermedades infecciosas

Ampicilina	Penicilina
Amoxicilina	Piperacilina/ tazobactam
Cefalosporinas	Rifampicina
Ciprofloxacino/levofloxacino	Sulfonamidas
Linezolid	Vancomicina
Metronizadol	Anforericina
Nafcilina	

Agonistas del receptor de histamina

Cimetidina
Famotidina
Ranitidina

Analgésicos

Acetaminofen
Diclofenaco
Fentanil
Ibuprofeno
Naproxeno
Salicilatos

Quimioterapéuticos e inmunosupresores

Bleomicina
Ciclosporina
Oxaliplatino
Fludarabine
Rituximab

Antitrombóticos

Clopidogrel
Antagonistas Gp IIb/IIIa
Heparina

**modificado de Aster & Bougie. 2007.*

1.4 DIAGNOSTICO DE REFRACTARIEDAD

Se considera que una aféresis plaquetaria, es el equivalente a un pool de seis concentrados plaquetarios.¹⁴ Para monitorizar el rendimiento de las plaquetas transfundidas y evaluar la refractariedad plaquetaria, existen diferentes fórmulas; sin embargo, el incremento corregido a la primer hora (CCI) y el porcentaje de recuperación (PR) se utilizan generalmente como la medida objetiva de si un paciente es refractario a la transfusión. Usando estas fórmulas, el incremento esperado depende del número de plaquetas transfundidas y la superficie corporal del paciente. De esta manera un CCI a la primer hora, menor de 5 a 10×10^9 /Ly/o un porcentaje de PR de 20 a 30% o CCI 18 a 20 horas después de la transfusión menor a 4.5×10^9 plaquetas/L y PR < 20% sugieren refractariedad plaquetaria.²⁸ Actualmente, la formula mayormente ocupada para el diagnostico de refractariedad plaquetaria es el incremento corregido, ya que está establecido a partir del punto de corte de 11×10^9 plaquetas/L de incremento postransfusional, en aquellos pacientes con área de superficie corporal promedio de 1.91Kg/m^2 y promedio de plaquetas por transfusión de 4.08×10^{11} . Aunque estos índices son poco prácticos, ya que requieren un recuento de plaquetas del producto infundido, que no está disponible rutinariamente, han sido aceptados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica.^{1,2,16,20,28}

$$\text{CCI} = \frac{\text{superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{incremento observado (plaquetas/}\mu\text{L)} \times 10^{11}}{\text{numero de plaquetas transfundidas}}^{(1,2,16,20, 21)}$$

$$\text{PR} = 100 \times \frac{\text{volemia (mL)} \times 1000 \times \text{incremento observado (plaquetas/}\mu\text{L)}}{\text{numero de plaquetas transfundidas} \times 0.62}^{(1,2,16,20, 21)}$$

El factor 0,62 indica la fracción total de plaquetas transfundidas que persisten en la circulación después del secuestro esplénico de aproximadamente un tercio de las mismas. Éste es un promedio de los individuos con un bazo de tamaño y función normales, por lo cual puede variar desde 1, en individuos esplenectomizados, hasta 0.20 en pacientes con hiperesplenismo. Ambas fórmulas se utilizan indistintamente; debido a que los médicos generalmente no conocen el número de plaquetas transfundidas y porque las estimaciones de volumen de sangre son a menudo poco fiables; si bien el CCI parece haberse impuesto en los últimos años, tal vez porque no contempla un valor fijo para el secuestro esplénico y porque la volemia se correlaciona mejor con la superficie corporal que con el peso; por lo cual publicaciones recientes indican que el gold standar para el diagnóstico de refractariedad plaquetaria se basa en los recuentos plaquetarios, seguido del cálculo del CCI.^{2,14,19}

Estudios han demostrado, mediante el uso de plaquetas marcadas radiactivamente para evaluar la velocidad de equilibrio después de la transfusión, se ha encontrado que se requiere por lo menos 1 hora para alcanzar un equilibrio plaquetario intravascular, por lo que se utiliza el cálculo del CCI una hora posterior a la transfusión. Por lo general, la refractariedad plaquetaria no se sospecha, a menos que en estudios realizados de rutina 16 a 24 horas después de la transfusión, no reporten un incremento de plaquetas adecuado.^{1,2,3}

Una extensa revisión del estudio TRAP (Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets) han sugerido que las formulas para el cálculo del CCI o PR no son adecuadas para comparar la adecuada eficacia de diferentes preparaciones plaquetarias, ya que se presentarían sesgos a favor de las técnicas de preparación, lo que provocaría un menor aumento en el número de plaquetas; en consecuencia, su uso debe ser limitado a la evaluación de diferentes episodios transfusionales, en los que se utilizaron productos plaquetarios obtenidos de la misma manera.¹⁸

1.5 MANEJO DEL PACIENTE CON REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA

Una vez que se determina refractariedad plaquetaria en un paciente que recibió plaquetas ABO compatibles se requiere continuar su estudio, con la intención de identificar anticuerpos anti-HLA y anti-HPA para determinar si la causa de la refractariedad es inmunológica o si es secundaria a efectos patológicos o como resultado adverso a los medicamentos que están produciendo pobres respuestas en el incremento de plaquetas. Una vez que se ha determinado si la causa de la refractariedad es inmunológica, básicamente, existen tres estrategias para el manejo de los pacientes con refractariedad plaquetaria; 1) seleccionar donantes con HLA compatible; 2) identificar la especificidad de los anticuerpos anti-HLA y seleccionar donantes de aféresis con antígenos compatibles; y 3) realizar pruebas cruzadas de plaquetas para seleccionar aquellas compatibles. Todas estas estrategias son igualmente eficaces en la selección de donantes compatibles.²⁸ Recientemente, se ha desarrollado otro método para expandir el grupo de donantes HLA compatibles con base en la identificación de los antígenos a nivel molecular. Desafortunadamente, incluso con los donantes seleccionados por cualquiera de estas técnicas, 20% a 30% de las transfusiones pueden dar respuestas pobres. Estas respuestas están probablemente relacionados con causas no inmunológicas que también pueden estar presentes en pacientes aloinmunizados; autoanticuerpos o relacionada a medicamentos; o a falsos negativos en la detección de anticuerpos relevantes debido a la falta de sensibilidad de los sistemas de ensayo.¹⁴

Es bien conocido, que entre las indicaciones para el uso de productos leucorreducidos se encuentran la reducción de las reacciones transfusionales febriles y de la tasa de aloinmunización plaquetaria; la efectividad ante esta última indicación, está sustentada en estudios que han documentado su uso exitosamente en la prevención del desarrollo de anticuerpos anti-HLA, en comparación con productos sanguíneos estándar (sin leucorreducción) tomados como control. También se ha demostrado la efectividad de la radiación UV-B en la prevención del desarrollo de aloanticuerpos.^{14,16} Estudios recientes han comprobado que el uso de productos radiados con radiación Gamma a 25Gy en pacientes trombocitopénicos,

provoco incrementos postransfusionales más bajos a 1 hora por 2800 plaquetas/ μ L y mostró un aumento de 1.45 para el desarrollo de refractariedad plaquetaria, lo anterior debido a que la radiación Gamma prolonga la duración de aloanticuerpos anti-HLA en pacientes con el antecedente de desarrollarlos ante una transfusion.^{14,24}

A pesar de todo lo anterior citado; hay que recordar que hasta el 40% de los pacientes con refractariedad inmunológica tienden a perder los aloanticuerpos desarrollados con el tiempo (de una semana a varios meses) a pesar de la continuación de las transfusiones de plaquetas. Por lo tanto, las evaluaciones periódicas del estado de los aloanticuerpos pueden permitir a algunos pacientes a continuar con las transfusiones de plaquetas de donantes aleatorios obteniendo buenas respuestas a estas transfusiones durante períodos prolongados de tiempo.¹⁴

JUSTIFICACION

A pesar de los esfuerzos y compromisos adquiridos en nuestro país para revertir la proporción de donantes de reposición a donantes altruistas con el fin de promover una transfusión más segura y un mejor abastecimiento de componentes sanguíneos a las diferentes unidades hospitalarias que las requieren, no llegamos ni al 1% de donantes altruistas regulares. Esto tiene como resultado que la cantidad de concentrados plaquetarios obtenidos tanto por fraccionamiento o por aféresis puedan no ser suficientes para los requerimientos transfusionales de muchos pacientes. Una situación a considerar en el paciente cardiovascular es que varios de los medicamentos utilizados en diversas patologías cardiacas estén relacionados con una pobre respuesta ante una transfusión plaquetaria por lo cual en muchas ocasiones pasa desapercibida la pobre respuesta transfusional; sin tomar en cuenta los casos de urgencia donde se transfunden plaquetas no compatibles y posterior a ello se requiere de una nueva transfusión plaquetaria.²⁶ Por otro lado, el desconocimiento de otros factores no inmunológicos que afectan

el incremento plaquetario, provoca el uso de transfusiones plaquetarias reiteradas, que mas allá de aumentar el recuento final de plaquetas; induce la sensibilización del paciente, condicionando un circulo vicioso que estimula finalmente el desarrollo de la refractariedad plaquetaria y la baja respuesta al uso de los hemocomponentes.^{7,2} Aunado lo anterior al hecho de no existir una definición unificada y a la poca practicidad del muestreo para su oportuna identificación, una vez diagnosticada la refractariedad, el manejo de la misma se vuelve controversial, dejando a cada servicio la tarea de determinar qué estrategia se debe implementar basada en su propio análisis de costo-beneficio.^{4,28}

En nuestro hospital se ha comenzado la implementación de un programa de hemovigilancia y dentro del la monitorización de los parámetros de laboratorio necesarios para identificar la respuesta de los pacientes ante una transfusión de sangre y de cualquier componente, sin embargo, no se conoce con claridad la incidencia de pacientes con refractariedad plaquetaria en la población atendida en nuestro hospital así como el origen de esta entidad.

Con base en lo anterior es indispensable conocer la incidencia de refractariedad plaquetaria en la población atendida en la UMAE H. de Cardiología CMNSXXI con el fin de identificarlas tempranamente para estudiar el tipo de refractariedad y establecer las estrategias de tratamiento y prevención necesarias que permitan disminuir el riesgo de esta complicación tras la terapia transfusional de concentrados plaquetarios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La transfusión plaquetaria constituye una pieza fundamental en el tratamiento de los pacientes con trombocitopenia, secundaria a diversas etiologías.¹³ sin embargo ha sido complicado particularizar las estrategias de transfusión de este componente dentro de las unidades hospitalarias debido a que difícilmente se evalúa de forma rutinaria la eficacia de la transfusión plaquetaria, que permita identificar el número

de pacientes que desarrollan esta complicación a la transfusión y sus posibles causas, aunado a la poca factibilidad en numerosas ocasiones de realizar el rastreo de anticuerpos anti-HLA y HPA de forma rutinaria en este tipo de pacientes, subdiagnosticando la refractariedad de origen inmunológica.⁴

La refractariedad plaquetaria se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como con periodos de estancia hospitalaria más largos, mayores costos y gastos totales, y un mayor número de días de fiebre postoperatoria.¹⁴

Durante muchos años y en muchos lugares, el cumplimiento estricto de las guías para la transfusión plaquetaria no se ha considerado una prioridad; ya que los médicos y las enfermeras no siempre cumplen con la recomendación general contenida en la mayoría de estas de determinar el recuento de plaquetas del paciente 10 a 60 minutos o 18 a 24 horas después de la transfusión.

En nuestro hospital ya se ha implementado esta medida como parte del programa de hemovigilancia la determinación y registro de las cifras de plaquetas previas a la transfusión y a los 60 minutos posterior a la transfusión como mínimo aunque en ocasiones se determinan dentro de las siguientes 24 horas. Sin embargo para contar con todos los elementos que nos permitan establecer las estrategias para un mejor uso de los concentrados plaquetarios es necesario conocer el número de pacientes que presentan esta entidad. Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de refractariedad plaquetaria en los pacientes que se han sometido a transfusión de concentrados plaquetarios durante su internamiento en la UMAE H. de Cardiología CMNSXXI?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la prevalencia de refractariedad plaquetaria en los pacientes hospitalizados en la UMAE H. de Cardiología CMNSXXI que han recibido transfusión de concentrados plaquetarios durante su internamiento.
- Determinar la frecuencia de factores asociados a la refractariedad plaquetaria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los principales factores propiciadores de sensibilización presentes en pacientes que reciben concentrados plaquetarios.

Identificar si la prevalencia de refractariedad plaquetaria en la UMAE H. Cardiología CMN SXXI, es similar a la prevalencia reportada a nivel internacional.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La frecuencia de refractariedad plaquetaria en la UMAE H. Cardiología CMN SXXI, es diferente a la reportada a nivel internacional.

MATERIAL Y METODOS

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio de investigación es observacional, retro- prolectivo, transversal, analítico.

SITIO DE ESTUDIO

UMAE Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS

MARCO TEMPORAL

Se revisaron todas las solicitudes y registros del programa de hemovigilancia de todos los pacientes a los que se les haya infundido un concentrado plaquetario o más en el periodo comprendido de Diciembre del 2015 a Mayo del 2016.

POBLACION Y MUESTRA

Se revisaron todas las solicitudes y registros del programa de hemovigilancia de todos los pacientes hospitalizados que fueron transfundidos con aféresis plaquetaria en la UMAE Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido de Diciembre 2015 a Mayo del 2016.

TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando como base la prevalencia reportada de refractariedad plaquetaria se estimo la población mínima a estudiar utilizando una fórmula para estimar una proporción para población infinita con nivel de seguridad del 95% y una precisión del 5%

$$n = \frac{Z^2_{\alpha} * p * q}{d^2}$$

donde:

Z^2_{α} = 1.96² para una seguridad de 95%

p = proporción esperada (prevalencia de 12.5% (0.12)

q = 1-p

d = precisión de 5%

$(3.8416)(0.12)(0.88)/.0025=162$

resultando una n= 162

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- pacientes hombres o mujeres transfundidos con aféresis plaquetarias.
- pacientes que cuenten con antecedentes completos comprendidos en el expediente clínico.
- pacientes que cuenten con recuento plaquetario confiable previo y posterior a la transfusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- pacientes que no sean transfundidos.
- pacientes que sean transfundidos con hemocomponentes diferentes a los plaquetarios.
- pacientes con antecedentes personales de interés incompletos o dudosos (personales patológicos, ginecobstetricos, transfusionales).
- pacientes que no cuenten con recuento plaquetario confiable previo y posterior a la transfusión.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- pacientes que requieran traslado en las primeras 24 horas posterior a la transfusión.
- pacientes que fallezcan previo a la obtención de la toma de muestra postransfusional.
- pacientes en quienes no se corrobore el recuento plaquetario previo o posterior a la transfusión.
- pacientes con complicaciones transfusionales diferentes a una probable refractariedad plaquetaria.
- pacientes en quienes se interrumpa la terapia transfusional por cualquier motivo.

METODOLOGIA

Se revisaron todos los registros del programa de hemovigilancia relacionados con la transfusión de plaquetas en el periodo comprendido de Diciembre del 2015 a Mayo del 2016; se obtuvieron las solicitudes de transfusión de todos los pacientes a los que se les haya infundido un concentrado plaquetario o más. Se buscaron los resultados de la determinación del conteo de plaquetas previo a la transfusión, así

como el conteo de plaquetas postransfusión de una hora mínima posterior a que terminó la transfusión del concentrado plaquetario. Una vez realizado lo anterior, se calculó el incremento corregido (CCI) y el porcentaje de recuperación (PR). Para poder hacer el diagnóstico de refractariedad plaquetaria con los siguientes criterios:

CCI (incremento corregido):

$$\text{CCI} = \frac{\text{superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{incremento observado (plaquetas}/\mu\text{L)} \times 10^{11}}{\text{numero de plaquetas transfundidas}}$$

PR (porcentaje de recuperación):

$$\text{PR} = 100 \times \frac{\text{volemia (mL)} \times 1000 \times \text{incremento observado (plaquetas}/\mu\text{L)}}{\text{numero de plaquetas transfundidas} \times 0.62}$$

El criterio a considerar que exista el diagnóstico de refractariedad plaquetaria, implicó que tuviera un ICC menor de 5,000 y un PR menor a 20%. Sin embargo, el criterio que se consideró en caso de discrepancia entre ambos cálculos, fue el incremento corregido.

Se recolectaron los datos de las valoraciones subsecuentes de medicina transfusional, para poder identificar si existían factores relacionados con la refractariedad plaquetaria.

Una vez recabados los datos y efectuado los cálculos, se procedió a clasificar en probable origen inmunológico y probable origen no inmunológico, se siguió el score establecido a partir de los estudios realizados por Muñiz et. al., Rebullá et. al., Stroncek et. al. y Salama et. al. (Consultar scores de diagnóstico en la sección de Anexos).

Una vez clasificados los pacientes, se sometieron al estudio para determinar las razones de prevalencia establecidas en los objetivos específicos de este estudio. Después del análisis estadístico se determinaron las razones de prevalencia por cada uno de las variables consideradas y se emitieron los resultados. Al final del

estudio se establecieron las estrategias de mejora para el uso de concentrado plaquetario en el paciente cardiovascular de esta unidad hospitalaria.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES.

1.- Fiebre:

Definición conceptual: la temperatura máxima por día mayor o igual 101°F o 38.4°C.¹⁶

Definición operativa: reporte en notas medicas de fiebre o picos febriles.

Indicador

1. Con reporte de fiebre.
2. No hay reporte de fiebre.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

2.- Infección severa:

Definición conceptual: neumonía o bacteriemia con hemocultivos positivos en el periodo de las primeras 24 horas de su obtencion.¹⁶

Definición operativa: reporte en notas medicas de sepsis o proceso infeccioso.

Indicador

1. No hay reporte de sepsis o foco infeccioso.
2. Hay reporte de sepsis o foco infeccioso.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

3.- CID (coagulación intravascular diseminada):

Definición conceptual: valores de fibrinógeno <100 mg/dL, con cuantificación de productos de degradación del fibrinógeno mayor de lo normal.¹⁶

Definición operativa: reporte en notas medicas de CID.

Indicador

1. Diagnostico establecido de CID.
2. No hay diagnostico establecido de CID.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

4.- Fármacos relacionados a la refractariedad:

Definición conceptual: fármacos pueden producir trombocitopenia y contribuir a la refractariedad por diferentes mecanismos: toxicidad medular, destrucción plaquetaria.²

Definición operativa: reporte en notas medicas de medicación desde una semana previa a la transfusión con alguno de los medicamentos relacionados a refractariedad.

Indicador.

1. Si hay reporte de medicación con fármacos relacionados a refractariedad.
2. No hay reporte de medicación con fármacos relacionados a refractariedad.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

5.- Esplenomegalia:

Definición conceptual: incremento del tamaño de bazo mayor a sus dimensiones normales, (en el adulto son 12 × 7 × 3.5 cm) con un peso aproximado de 150 g y un volumen de 300 ml.²³

Definición operativa: reporte en notas medicas de esplenomegalia.

Indicador

1. Con esplenomegalia.
2. Sin esplenomegalia.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

6.- Refractariedad plaquetaria:

Definición conceptual: incremento de plaquetas postransfusional menor de lo esperado, después de dos transfusiones plaquetarias consecutivas; derivado de cualquier condición que resulta en la eliminación prematura de las plaquetas de la circulación.^{1,2}

Definición operativa: CCI menor de 5,000 plaquetas $\times 10^{11}/L$ y PR <20-30% 1 hora después, sugieren refractariedad plaquetaria. En caso de resultados discordantes entre ambas formulas se tomara como diagnostico el resultado del incremento corregido.

Indicador

1. Con desarrollo de refractariedad plaquetaria.
2. Sin refractariedad plaquetaria.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

7.- CCI (incremento corregido):

Definición conceptual: incremento total esperado de plaquetas dependiente del número de plaquetas transfundidas y la superficie corporal del paciente, obtenida a través de la siguiente fórmula:

$$CCI = \frac{\text{superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{incremento observado (plaquetas}/\mu\text{L)} \times 10^{11}}{\text{Numero de plaquetas transfundidas.}}$$

Definición operativa: CCI menor de 5,000 plaquetas $\times 10^{11}/L$ 1 hora después; CCI <4,500 plaquetas $\times 10^{11}/L$ 18-20 horas después.

Indicador:

1. menos de 5,000 plaquetas $\times 10^{11}/L$ 1 hora después de la transfusión
2. más de 5,000 plaquetas $\times 10^{11}/L$ 1 hora después de la transfusión

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

8. PR (porcentaje de recuperación):

Definición conceptual: porcentaje total esperado de plaquetas dependiente de la volemia del paciente.

Definición operativa: PR de 20 a 30% a la primer hora postransfusional o < 20% de 18 a 20 horas después de la transfusión

Indicador.

1. PR menor de 20-30%

2. PR mayor de 20-30%

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

$$PR = 100 \times \frac{\text{volemia (mL)} \times 1000 \times \text{incremento observado (plaquetas/\mu L)}}{\text{numero de plaquetas transfundidas} \times 0.62}$$

7.8.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.

1. Edad:

Definición conceptual: Cantidad de años, meses y días cumplidos desde el nacimiento a la fecha de la valoración.

Definición operativa: Cálculo a partir de fecha de nacimiento en su cédula de identidad de cada uno de los pacientes al momento de ser evaluada las solicitudes de transfusión.

1. <5 años

2. 6-10 años

3. 11 a 20 años

4. 21 a 30 años

5. 31-40 años

6. 41-50 años

7. 51-60 años

8. 61-70 años

9. 71 a 80 años

10. >80 años.

Tipo de variable: Cuantitativa Continua

2. Sexo:

Definición conceptual: Género al que pertenece el paciente desde el nacimiento.

Definición operativa: Género al que pertenece el paciente al momento de ser evaluada la solicitud de transfusión.

Tipo de variable: Cualitativa Nominal

1. Masculino
2. Femenino

3. Grupo sanguíneo:

Definición conceptual: Tipo de grupo sanguíneo ABO y Rh del paciente.

Definición operativa: Grupo sanguíneo ABO y Rh que tiene el paciente al momento de corroborar grupo para solicitar hemocomponentes.

1. O Rh Positivo
2. A Rh Positivo
3. B Rh Positivo
4. AB Rh Positivo
5. O Rh Negativo
6. A Rh Negativo
7. B Rh Negativo
8. AB Rh Negativo

Tipo de variable: Cualitativa Nominal

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron las medidas de frecuencia y tendencia central para la descripción de los resultados poblacionales y se realizó la razón de prevalencia de cada una de las variables en estudio estableciendo los Odds Ratio para identificar las posibles relaciones de las diversas variables y la presencia de refractariedad plaquetaria. Se utilizó el sistema estadístico SPSS statistics versión 22.

CONSIDERACIONES ETICAS

El desarrollo del protocolo está regido por los principios establecidos en la Declaración de Ginebra y de Helsinki; así como con la normatividad nacional y del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este protocolo se considera como de investigación sin riesgo, según los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo Único, Art. 17 Inciso I se solicitó consentimiento informado para la realización de la transfusión así como para la realización de los estudios, diagnósticos y aplicación de la terapéutica que así lo considere el médico tratante al ingresar a esta unidad médica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Para la realización de este estudio se requirió de mobiliario de oficina y equipo de cómputo ambos disponibles en el servicio de transfusiones .

No requirió de financiamiento ni recursos externos al hospital; tampoco implicó un gasto extraordinario para la UMAE H. de Cardiología ni para el Instituto Mexicano del Seguro Social.

El asesor del estudio cuenta con la formación y la experiencia necesaria respecto al tema principal por lo cual la factibilidad es óptima.

RESULTADOS

El estudio incluyó 222 pacientes transfundidos, a los cuales se les transfundió 282 concentrados plaquetarios. Se eliminaron 91 transfusiones que corresponden a 90 pacientes por las siguientes causas: en 50 pacientes no fue posible valorar el aumento de plaquetas; en 5 pacientes no se contó con datos completos; en 18 no se realizó la medición pretransfusional o postransfusional de plaquetas; en 18 no hubo registro de la transfusión. Al final se contó con una población de 132 pacientes con un total de 191 transfusiones efectivas de concentrados plaquetarios.

TABLA 1. Características generales de los pacientes, número de eventos transfusionales y grupo ABO de los pacientes y productos transfundidos

variables	Pacientes (%), n= 132	Transfusiones (%), n= 191
Sexo		
Masculino	87 (65.9%)	115 (60.2%)
Femenino	45 (34.09%)	76 (39.7%)
Edad (años)		
0-10 años	4 (3.03%)	7 (3.66%)
11-20 años	5 (3.78%)	6 (3.14%)
21-60 años	48 (36.36%)	75 (39.26%)
> 60 años	75 (56.81%)	103 (53.9%)
Antecedentes		
ginecobstetricos	29 (21.96%)	49 (25.64%)
transfusionales	43 (32.57%)	73 (38.21%)
Diagnostico de los pacientes		
Valvulopatias	32 (24.24%)	37 (19.37%)
Enfermedad aterosomatosa	32 (24.24%)	33 (17.27%)
Sangrado	16 (12.12%)	19 (9.94%)
trombocitopenia	20 (15.15%)	38 (19.89%)
proceso infeccioso	6 (4.54%)	10 (5.23%)
Cardiopatías congénitas	5 (7.38%)	5 (2.61%)
Miocardopatía dilatada	4 (3.03%)	6 (3.14%)
Estenosis/ atresia	11 (8.33%)	14 (7.32%)
Otros diagnósticos	22(16.66%)	29 (15.18%)
Grupo sanguíneo ABO		
O	92 (69.69%)	139 (72.77%)
A	32 (24.24%)	39 (20.41%)
B	6 (4.54%)	9 (4.71%)
AB	2 (1.51%)	4 (2.09%)

Todos los concentrados plaquetarios transfundidos fueron obtenidos por aféresis. Al 80.5% de dichos concentrados se les realizó recuento plaquetario como control

de calidad del componente; encontrando una media de 290×10^9 de plaquetas totales por unidad en el 100% de los concentrados plaquetarios evaluados; cifra que está por encima del valor que indica la normatividad vigente, que es de $>200 \times 10^9 \times$ unidad. De la población total estudiada, el 34.09% fueron pacientes del sexo femenino, de las cuales el 33.33% contaban con antecedente de transfusión previa y el 64.44% con antecedentes de embarazo. El 65.9% restante, fueron pacientes del sexo masculino; de los cuales, el 32.1% tenían antecedentes transfusionales. La media de edad fue de 65.5 años, de peso fue 61.39 kilos y de altura 158.4cm; tal como se resume en la tabla 1.

Con respecto al grupo sanguíneo más frecuente, el 69.69% corresponde al grupo 0, dentro de estos, solo 2 fueron RhD negativo. Seguidos en orden de frecuencia se encontraron los pacientes de grupo A RhD positivo con 24.24%, 4.54%, de grupo B RhD positivo y solo el 1.51% al AB RhD positivo. Por otro lado, el motivo de transfusión predominante fue la cirugía en un 61.25% (117), seguido de trombocitopenia 24.08% (46), sangrado 12.56% (24) y coagulopatía 0.52% (1), mientras que 1.57% (3) fueron transfusiones con motivo desconocido.

Dentro de los factores asociados a refractariedad que se consideraron en el estudio se encontró una proporción: infección y/o fiebre, 24.08%; terapia renal sustitutiva, 15.18%; sangrado y/o choque hipovolemico, 8.9%; CID, 5.23%; enfermedades autoinmunes, 3.14% y esplenomegalia, la cual no presentó ningún paciente.

Los medicamentos considerados con una probable asociación con la refractariedad plaquetaria que fueron incluidos en el estudio fueron: antibióticos, 16.75%; antitrombóticos, 15.70%; analgésicos, 1.04%; quimioterápicos e inmunosupresores, 1.57%; sin embargo, es importante mencionar que el 24.08% del total de los pacientes estudiados, presentaron una combinación de estos, mismas que pudieron ser antibióticos y analgésicos, antibióticos, antitrombóticos y antibióticos e inmunosupresores; tal como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. motivos de la transfusión, tipo de solicitud y principales factores asociados al desarrollo de refractariedad plaquetaria

Variables	Transfusiones (%), n= 191
Motivo de la transfusión	
Cirugía	117 (61.25%)
Sangrado	24 (12.56%)
Trombocitopenia	46 (24.08%)
Coagulopatía/ CID	1(0.52%)
Desconocido	3 (1.57%)
Tipo de solicitud	
Urgente	45 (23.56%)
Ordinaria	146 (76.43%)
Factores asociados a refractariedad plaquetaria	
Esplenomegalia	-- (0%)
Infección	46 (24.08%)
CID/coagulopatía	10 (5.23%)
medicamentos asociados a refractariedad plaquetaria	
Antibióticos	32 (16.75%)
Analgésicos	2 (1.04%)
Quimioterápicos e inmunosupresores	3 (1.57%)
Terapia anticoagulante	30 (15.70%)
Combinación de los anteriores	46 (24.08%)
Otros factores relacionados en menor proporción	
Terapia renal sustitutiva	29 (15.18%)
Hemorragia severa/choque hipovolemico	17 (8.9%)
Purpura trombocitopenica autoinmune	1 (0.52%)
Otros factores asociados	5 (2.61%)

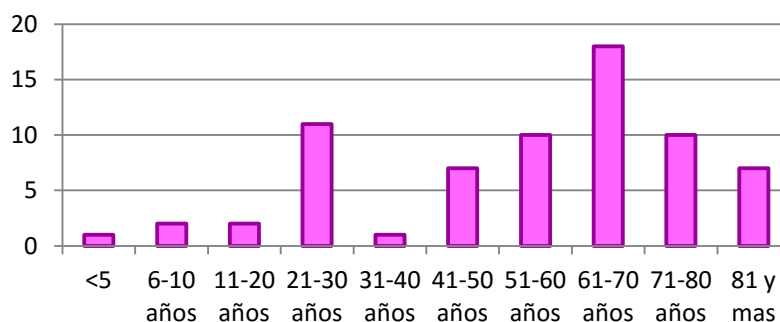
La media del recuento pretransfusional fue 95×10^9 y la media del recuento postransfusional fue 144×10^9 . La determinación del recuento de plaquetas posterior a la transfusión se realizó a los 120 minutos en el 85% de los pacientes y dentro de las primeras 8 horas en el 15% restante. El tiempo transcurrido desde la obtención del producto plaquetario hasta la transfusión, fue en promedio de 3.16 días. el 90.05% de las plaquetas transfundidas fueron isogrupo con el receptor; 4.71% con incompatibilidad menor (9/191) y 5.23% con incompatibilidad mayor (10/191) (tabla 3).

TABLA 3. Características generales de los productos plaquetarios transfundidos

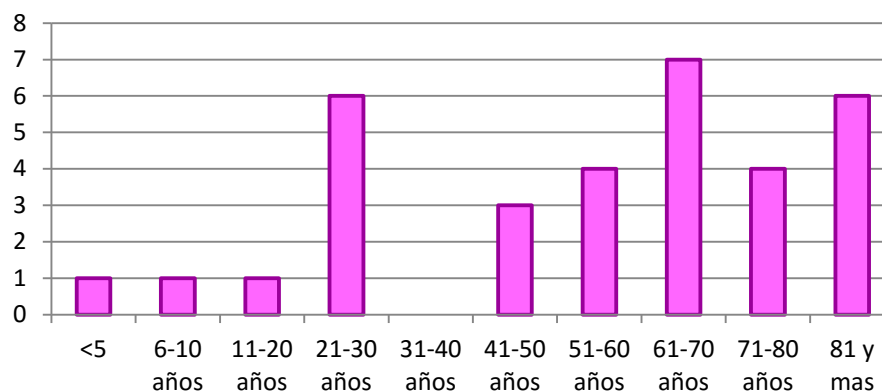
variables	Transfusiones (%), n= 191
Compatibilidad ABO	
compatibles	172 (90.05%)
Incompatibilidad mayor	10 (5.23%)
Incompatibilidad menor	9 (4.7%)
Tiempo desde la obtención hasta la transfusión (días)	
1	32 (16.75%)
2	37 (19.37%)
3	35 (18.32%)
4	60 (31.41%)
5	27 (14.13%)

El porcentaje total de refractariedad plaquetaria de acuerdo al incremento corregido (CCI) fue de 36.12% que corresponde a n=69. Mientras que la proporción de refractariedad plaquetaria obtenida con base en el porcentaje de recuperación (PR) fue del 17.27%, que representa una n=33. La evaluación de la refractariedad mediante el CCI aplicado por grupos etarios, demostró tres poblaciones con mayor número de casos de refractariedad, de las cuales la población de 61 a 70 años, fue la más predominante (n=18), seguido por las poblaciones de 21 a 30 años (n=11), 51 a 60 y 71 a 80 años con una n=10 en ambas poblaciones. Por otro lado, la aplicación del porcentaje de recuperación en grupos etarios demostró de la misma manera, mayor número de casos en la población de 61 a 70 años (n=7), sin embargo, las poblaciones de 21 a 30 años y 81 y mas, demostraron una alta prevalencia con una n=6 en ambos casos; tal y como se observa en los siguientes gráficos.

refractariedad medida por CCI



refratariedad medida por PR



En relación a los factores asociados a la refratariedad en la tabla 4 se muestra el cálculo de las prevalencias de cada factor asociado en la población total y en la población de casos con refratariedad.

FACTOR ASOCIADO	PREVALENCIA EN POBLACION TOTAL		PREVALENCIA EN LOS CASOS DE REFRACT.			
	PROPORCIÓN	%	CCI	%	PR	%
PLAQ. NO ISOGRUPO	0.099	9.90%	0.13	13%	0.6	6%
CIRUGIA	0.61	61%	0.59	59%	0.54	54%
SANGRADO	0.12	12%	0.057	5.70%	0.03	3%
TROMBOCITOPENIA	0.24	24%	0.31	31%	0.42	42%
ANTEC. GINECOOBSTETR.	0.25	25%	0.26	26%	0.27	27%
TRANSFUSION PREVIA	0.38	38%	0.36	36%	0.33	33%
INFECCIÓN /SEPSIS	0.23	23%	0.27	27%	0.27	27%
C I D	0.05	5%	0.07	7%	0.09	9%
PRISMA	0.09	9%	0.15	15%	0.15	15%
CHOQUE	0.08	8%	0.1	10%	0.12	12%
HEMODIALISIS	0.057	5.70%	0.07	7%	0.12	12%
TRANSFUSION URGENTE	0.23	23%	0.21	21%	0.27	27%
VIDA MEDIA PLAQ 1-3 DIAS	0.54	54%	0.52	52%	0.54	54%
VIDA MEDIA PLAQ 4 Y MAS	0.45	45%	0.47	47%	0.45	45%
ANTIBIOTICOS	0.16	16%	0.17	17%	0.21	21%
ANTITROMBÓTICOS	0.15	15%	0.18	18%	0.15	15%
COMBINACIÓN MEDICAM.	0.24	24%	0.26	26%	0.3	30%

En relación a la transfusión no isogrupo, la proporción de transfusiones con incompatibilidad mayor en la población total fue de 0.05 (5%); y en los casos fue de 0.08 (8%) para CCI y de 0.06 (6%) para el cálculo de PR

La prevalencia del uso de analgésicos en la población total fue de 1%; sin embargo ningún paciente con el uso de estos medicamentos desarrollo refractariedad. El mismo comportamiento fue observado en el uso de quimioterapicos e inmunosupresores. Por otro lado, la prevalencia del uso de medicamentos en combinación (analgésico-antibiótico; antibiótico-antitrombótico) en la población total fue de 24% y en los casos fue de 26% para CCI y de 30% para PR.

La prevalencia de otros factores relacionados reportados en la literatura (artritis reumatoide, uso de filtros) en la población total fue de 2%; sin embargo la prevalencia en aquellos pacientes que desarrollaron refractariedad por CCI fue de 4% y por PR fue de 6%.

Para factores como el uso de filtro, fiebre y PTI se encontró una prevalencia en la población total de 1%; 0.5% y 0.5% respectivamente; sin embargo ningún paciente con estos factores desarrollo refractariedad plaquetaria.

Con base en lo reportado en la literatura internacional, se considera como factores de riesgo para refractariedad plaquetaria calculando el CCI la terapia renal sustitutiva con prisma y enfermedades autoinmunes ; mientras que para PR la edad mayor a 80 años y la trombocitopenia son considerados como factores de riesgo para refractariedad,

En nuestro estudio encontramos un OR para la terapia sustitutiva con Prisma de 3.115 con un IC de 1.147 - 8.459 y una $p= 0.0137$ con respecto a la refractariedad calculada por CCI mientras que en el cálculo por PR se obtuvo un OR de 1.99 con un IC de 0.6578 – 6.0312 y una p de 0.2229 por lo cual este último no es estadísticamente significativo pero para el cálculo por CCI si lo es.

Para enfermedades autoinmunes consideradas en otros factores se obtuvo un OR de 5.4 con un IC de 1.0705 – 27.7914 con una $p=0.0411$ para el cálculo por CCI ; sin embargo para el cálculo por PR no se encontró una significancia estadística.

En relación a la edad mayor de 80 años se obtuvo un OR de 4.16 con un IC de 1.339 – 12.964 con una $p= 0.0137$ para el cálculo de refractariedad por PR ; pero para el cálculo por CCI no hubo significancia estadística .

Un comportamiento similar se observó para el factor trombocitopenia con respecto a la refractariedad plaquetaria calculada por PR en la cual se obtuvo un OR de 2.90 con un IC de 1.3142 – 6.4050 y una $p= 0.0084$ mientras que en el cálculo por CCI no hubo significancia estadística.

Con lo anterior podemos afirmar que el comportamiento de nuestra población es similar a lo reportado internacionalmente en lo que se refiere a los factores asociados que se mencionaron en los párrafos anteriores. En los anexos se puede observar el cálculo de los OR de todos los factores asociados involucrados en el estudio así como los gráficos correspondientes.

La población bajo terapia renal sustitutiva con Prisma previa a la transfusión de plaquetas tiene una probabilidad mayor del 11%de presentar refractariedad plaquetaria medida por CCI, con respecto a la población que no que no se encuentra con terapia sustitutiva (Prisma).

La población con diagnostico de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide) tiene una probabilidad del 7%de presentar refractariedad plaquetaria medida por CCI, con respecto a la población que no que no cuenta con dicho diagnostico.

La asociación de refractariedad plaquetaria evaluada por CCI y el diagnostico de sangrado, demostró tener un intervalo de confianza estadísticamente significativo,

pero Odds ratio menor a la unidad; por lo que no puede considerarse como factor de riesgo para refractariedad .

Por otro lado; la población con edad mayor o igual a 80 años, tiene una probabilidad del 11%de presentar refractariedad plaquetaria medida por PR, con respecto a la población que no se encuentra en dicho grupo etario. La población con diagnostico de trombocitopenia, previa a la transfusión de plaquetas, tiene una probabilidad mayor del 25%de presentar refractariedad plaquetaria medida por CCI, con respecto a la población que no cuenta con dicho diagnostico.

De todos los demás factores descritos previamente; no se encontró una significancia estadística con respecto a los Odds ratio calculado para cada uno de los factores considerados en este estudio, tal como se puede observar en el anexo 3.

DISCUSION

De acuerdo con Mc Vey³², Hod¹ y Muñiz²; que reportan que la prevalencia esperada para la refractariedad plaquetaria es del 15 al 25%; nosotros encontramos que el encontrado en nuestra población está por encima de lo reportado en la literatura y puede deberse a diferentes factores. Ya que la determinación del recuento absoluto de plaquetas previo y posterior a la transfusión de aféresis plaquetarias, es el método más conveniente y práctico para evaluar el impacto a posteriori de una transfusion;^{18,20,32} creemos que una de las principales causas de la alta prevalencia en esta unidad, es que en las pruebas pretransfusionales a la transfusión de plaquetas, no se incluyen pruebas cruzadas ni fenotipo plaquetario; aunado a lo anterior, no se realizan valoraciones transfusionales rutinarias, lo que provoca que los factores relacionados que pudieran provocar una baja respuesta a la transfusión no sean considerados, lo que no permite brindar una mejor opción terapéutica y/o profiláctica transfusional ni prever situaciones importantes de sensibilización.

Existen características propias de los pacientes, que están relacionadas con el aumento de plaquetas. Como se mencionó, la mayor prevalencia de refractariedad, tanto evaluada por CCI como por PR, fue encontrada en los grupos etarios de 21 a 30 años, así como de 61 a 70 años. Es importante mencionar que, estos grupos poblacionales presentaron mayor cantidad de factores relacionados ya descritos por diversos autores^{16,18}. En la población de 21 a 30 años se encontró alta prevalencia de pacientes femeninos con antecedentes transfusionales y diagnósticos de trombocitopenia más infección; además de uso frecuente de antibióticos y terapia renal sustitutiva; lo que nos hace pensar que la alta prevalencia de refractariedad en este grupo etario es secundario a una combinación de factores, además de la alta probabilidad de tener un anticuerpo que esté involucrado con el bajo incremento plaquetario postransfusional. Sin

embargo en el grupo de 61 a 70 años, los factores que se encontraron fueron el antecedente de trombocitopenia y terapia antitrombotica, por lo cual, creemos, que en este grupo etario, probablemente existen factores concomitantes que estén relacionados con el desarrollo de refractariedad plaquetaria y que no fueron considerados para este estudio. Se encontró que las pacientes del sexo femenino con antecedente de dos o más gestas y el género masculino presentaron menores incrementos postransfusionales con una prevalencia de refractariedad de 0.26% y 0.56% respectivamente, en comparación con las pacientes con una gesta o ninguna. Este efecto ya se ha documentado previamente.¹⁶

Se encontró una mayor prevalencia de refractariedad en aquellos pacientes que fueron transfundidos con aféresis plaquetarias no isogrupo; en comparación con aquellos que fueron transfundidos con aféresis isogrupo; sin embargo, este dato solo se ve reflejado en la evaluación de refractariedad por CCI y no por PR; lo que comprueba lo reportado en la literatura por Julmy y colaboradores, entre otros; quienes reportaron valores de incremento corregido elevados en transfusiones realizadas con aféresis ABO idéntico, así como la reducción al 50% del riesgo de desarrollar refractariedad; lo que en cirugía cardiaca se ve reflejado en un pronóstico desfavorable.³⁰ Una razón que explica en parte este fenómeno, es la distribución heterogénea de antígenos ABO expresados en la superficie plaquetaria; siendo así removidas rápidamente de la circulación, aquellas plaquetas con alta cantidad de sitios antigénicos, seguido de una supervivencia normal de las plaquetas que expresen una baja cantidad de antígenos en la superficie.³¹ Sin embargo, en un entorno de cirugía cardiovascular, algunos autores mencionan que no hay desarrollo de refractariedad, cuando se transfunden hasta dos aféresis plaquetarias que no sean compatibles por el sistema ABO y sin contar con antecedentes transfusionales; por lo cual los autores sugieren que para los pacientes que no requieren terapia de plaquetas a largo plazo, el uso de plaquetas ABO no idénticas en los entornos de cirugía es una práctica aceptable y segura.³

Por otro lado, queda asentada la importancia de la incompatibilidad mayor como principal causante de refractariedad secundario a incompatibilidad ABO, ya sea en su determinación por CCI o PR; cabe señalar que se encontraron pacientes transfundidos con incompatibilidad ABO menor y que desarrollaron refractariedad evaluada por CCI; sin embargo, los 3 pacientes incluidos en este grupo, presentaban uno o más factores asociados; lo que podría justificar el desarrollo de la refractariedad, sin involucro de la incompatibilidad menor. Aun así, Lozano y colaboradores, reportan una reducción en el recuento plaquetario postransfusional del 18% cuando se presentaba una incompatibilidad ABO menor.³¹

A pesar de que el estudio TRAP (Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets) ha demostrado que los factores que afectan el recuento plaquetario postransfusional más relevantes son antecedentes de embarazo, esplenomegalia, tratamiento anticoagulante especialmente con heparina, sangrado, fiebre y coagulación intravascular diseminada; en este estudio, encontramos que aunque se hubiera esperado que los pacientes con antecedentes transfusionales tuvieran una prevalencia mayor o una asociación más fuerte en relación con la aparición de refractariedad nos encontramos que en realidad no fue el grupo más prevalente, sin embargo, uso de terapia renal sustitutiva, CID; son las poblaciones que se deberían de considerar con mayor riesgo de desarrollo de refractariedad. Por otro lado, a pesar de que la influencia del estado del bazo ha sido documentado como un principal determinante de la refractariedad plaquetaria; esto no pudo ser evaluado, ya que en nuestra población no fueron encontrados pacientes con esplenomegalia, de acuerdo con los registros de las notas médicas, sin embargo, cabe la posibilidad de un subdiagnóstico.^{16,23} La presencia de enfermedades autoinmunes, a pesar de encontrarse en una baja prevalencia de la población, se vio altamente relacionada con el desarrollo de refractariedad plaquetaria, aunque en este estudio este tipo de pacientes también presentaron otros factores asociados, por lo cual, es difícil concluir que esta sea la causa de la refractariedad. Se pudo observar que el uso de filtros, está relacionado con menores incrementos postransfusionales. Está documentado que el uso de filtro, solo afecta la

transfusión de plaquetas a altas dosis, además filtra aquellas plaquetas envejecidas, dejando en circulación aquellas con menos días de vida; mejorando, la coagulación primaria del paciente.^{16,18}

Algunos investigadores han sugerido que el almacenamiento de los productos plaquetarios afecta negativamente solo a los concentrados de plaquetas obtenidos por buffy coat o plasma rico en plaquetas; no siendo así a las aféresis plaquetarias; haciendo mención específicamente a que el tiempo de almacenamiento de las aféresis plaquetarias no repercute directamente en el recuento postransfusional de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, por lo que concordamos con estos autores^{33,34} y creemos que existen diversos factores en este grupo de pacientes que aun no han sido considerados como causantes de refractariedad plaquetaria. Por último, aunque se calculó el recuento por CCI y PR la diferencia entre ambos es importante, coincidimos con Sherrill y Salama^{18,19} quienes refieren esta diferencia debida al valor del secuestro esplénico y a la relación de la volemia con la superficie corporal; por lo cual, el diagnóstico de refractariedad por PR podría ser subestimado.

CONCLUSIONES


La prevalencia de refractariedad en nuestro hospital es mayor de lo reportado en la literatura internacional; lo cual está relacionado con factores propios del paciente y con el procedimiento institucional ante la transfusión de plaquetas, sin embargo; aun en aquellos hospitales en donde se cuenta con gran suministro de hemocomponentes y con tecnología para pruebas cruzadas, el manejo de la transfusión plaquetaria continua siendo un reto. Es importante mencionar que el porcentaje de pacientes que se transfunden con aféresis plaquetarias, con recuentos plaquetarios pretransfusionales respecto a los valores normales y a la guía para el uso clínico es demasiado bajo; lo que provoca, el uso desmesurado de este hemocomponente.

Por otro lado, el conocimiento individualizado de los pacientes que requieren transfusión de aféresis plaquetarias, por parte del servicio de transfusiones; así como de los factores concomitantes que se presentasen en cada uno de ellos, mejoraría en gran manera la terapia transfusional, el uso de hemocomponentes y disminuiría los efectos adversos a la transfusión, entre los que se encuentran reacciones transfusionales y desarrollo de refractariedad plaquetaria; las cuales están relacionadas con aumento de la carga de trabajo, aumento de los días de estancia hospitalaria, mayores costos y gastos totales, un mayor número de días de fiebre postoperatoria, así como de morbimortalidad, por lo que es necesario promover la interconsulta para valoración pretransfusional por parte del Patólogo Clínico.

La medición del recuento plaquetario pretransfusional y postransfusional de todos los pacientes es el método más efectivo y menos costoso para la identificación de los pacientes con desarrollo de refractariedad plaquetaria, por lo que se propone un algoritmo para su identificación, que se espera sea determinante en el manejo transfusional de los pacientes hospitalizados en esta unidad y que permita de manera eficiente identificar la etiología de la refractariedad permitiendo así

establecer estrategias intrahospitalarias para prevenir y reducir la incidencia de refractariedad plaquetaria en el paciente cardiovascular.

ANEXO 1.
Solicitud de componentes sanguíneos (FBS-16)

 <p style="text-align: center;"> Instituto Mexicano del Seguro Social U.M.A.E. H. de Cardiología CMNSXXI Av. Cuauhtemoc 330, Col Doctores, México, D.F., CP 06720. Tel 56276900 ext 22053 División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento Servicio de Transfusiones Solicitud de Componentes Sanguíneo </p>																																																																																																																																															
FECHA DE SOLICITUD:			HORA DE SOL.			TRANSFUSIONES																																																																																																																																									
Tipo de solicitud		Ordinaria			Urgente			Inminente																																																																																																																																							
NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE						NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL																																																																																																																																									
Género:		Edad:		Servicio:				Cama:																																																																																																																																							
DIAGNÓSTICO																																																																																																																																															
MOTIVO DE LA TRANSFUSIÓN:																																																																																																																																															
GRUPO Y RH		TIPO DE SOLICITUD				TIPO DE TRANSFUSIÓN																																																																																																																																									
		INICIAL		SUBSECUENTE		ALOGÉNICA		AUTOLOGA																																																																																																																																							
EMBARAZOS PREVIOS		SI		NO		EHRN		SI		NO																																																																																																																																					
TRANSFUSIONES PREVIAS			FECHA DE LA ULTIMA TRANSFUSIÓN			REACCIÓN TRANSFUSIONAL																																																																																																																																									
SI		NO					SI		NO																																																																																																																																						
CE		Hb:		Hto:		PFC		TP		TTPA																																																																																																																																					
Concentrado Plaquetario			No. Plaquetas			Crioprecipitado																																																																																																																																									
CANTIDAD SOLICITADA			Unidades			ml																																																																																																																																									
Para transfundirse en:		QX		URG		TPQ		UCIC		HEMO		HOSPITAL																																																																																																																																			
NOMBRE, MAT. Y FIRMA DE MED. QUE INDICA TRANSFUSIÓN						NOMBRE, MAT. Y FIRMA DE MEDICO QUE SOLICITA COMPONENTE																																																																																																																																									
RECIBE SOLICITUD EN SERVICIO DE TRANSFUSIONES				MATRÍCULA		FECHA Y HORA DE RECEPCIÓN				FIRMA:																																																																																																																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">Nombre:</td> <td colspan="3">NSS:</td> <td colspan="3">Cama:</td> <td colspan="3">Gpo y Rh</td> </tr> <tr> <td>Folio</td> <td>Unidad</td> <td>Donador</td> <td>Comp</td> <td>Vol</td> <td>Gpo</td> <td>Cad</td> <td colspan="5">Recibe componente</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td colspan="5">Nombre:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Firma:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fecha:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hora:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td colspan="5">Nombre:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Firma:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fecha:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hora:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td colspan="5">Nombre:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Firma:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fecha:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hora:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"></td> <td colspan="5">Nombre:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Firma:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fecha:</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hora:</td> </tr> </table>												Nombre:			NSS:			Cama:			Gpo y Rh			Folio	Unidad	Donador	Comp	Vol	Gpo	Cad	Recibe componente												Nombre:					Firma:					Fecha:					Hora:												Nombre:					Firma:					Fecha:					Hora:												Nombre:					Firma:					Fecha:					Hora:												Nombre:					Firma:					Fecha:					Hora:				
Nombre:			NSS:			Cama:			Gpo y Rh																																																																																																																																						
Folio	Unidad	Donador	Comp	Vol	Gpo	Cad	Recibe componente																																																																																																																																								
							Nombre:																																																																																																																																								
							Firma:																																																																																																																																								
							Fecha:																																																																																																																																								
							Hora:																																																																																																																																								
							Nombre:																																																																																																																																								
							Firma:																																																																																																																																								
							Fecha:																																																																																																																																								
							Hora:																																																																																																																																								
							Nombre:																																																																																																																																								
							Firma:																																																																																																																																								
							Fecha:																																																																																																																																								
							Hora:																																																																																																																																								
							Nombre:																																																																																																																																								
							Firma:																																																																																																																																								
							Fecha:																																																																																																																																								
							Hora:																																																																																																																																								
Realizó pruebas de compatibilidad:																																																																																																																																															
Firma:				Fecha:				Hora:																																																																																																																																							

ANEXO 2. criterios para determinar Refractoriedad Plaquetaria

**Score para descartar el diagnostico de refractoriedad plaquetaria.
Modificado de Muñiz et. al., Rebullá et. al., Stroncek et. al. y Salama et.al.**

No existe desarrollo de refractoriedad plaquetaria

- a) incremento corregido de 5,000 o mas
- b) porcentaje de recuperación de 20 al 30% o mas

**Score para el diagnostico de refractoriedad plaquetaria.
Modificado de Muñiz et. al., Rebullá et. al., Stroncek et. al. y Salama et.al.**

Existe desarrollo de refractoriedad plaquetaria

- a) incremento corregido menor de 5,000
- b) porcentaje de recuperación menor de 20%

**refractoriedad plaquetaria de probable origen no inmunológico
Modificado de Muñiz et. al., Rebullá et. al., Stroncek et. al. y Salama et.al.**

- a) incremento corregido menor de 5,000
- b) porcentaje de recuperación menor de 20%
- c) uno o más de los siguientes factores:
 1. medicación previa a la transfusión con fármacos relacionados a una pobre respuesta.
 2. diagnostico establecido previo a la transfusión de CID.
 3. diagnostico establecido previo a la transfusión de sepsis, foco infeccioso o fiebre.
 4. diagnostico establecido previo a la transfusión de esplenomegalia.

**refractoriedad plaquetaria de probable origen inmunológico
Modificado de Muñiz et. al., Rebullá et. al., Stroncek et. al. y Salama et.al.**

- a) incremento corregido menor de 5,000
- b) porcentaje de recuperación menor de 20%
- c) no se identifica ninguno de los siguientes factores:
 1. medicación previa a la transfusión con fármacos relacionados a una pobre respuesta.
 2. diagnostico establecido previo a la transfusión de CID.
 3. diagnostico establecido previo a la transfusión de sepsis, foco infeccioso o fiebre.
 4. diagnostico establecido previo a la transfusión de esplenomegalia.

ANEXO 3. tablas cruzadas, cálculo de odds ratio, prevalencia del factor de riesgo en la población total y en la población con refractariedad.

Tabla cruzada edad menor a 5 años. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
MENORA5	si	1	0	1
	no	68	122	190
Total		69	122	191

Odds ratio 5.365
 95 % CI: 0.2156 to 133.5114
 z statistic 1.024
 Significance level P = 0.3057

Tabla cruzada edad menor a 5 años. refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
MENORA5	si	1	0	1
	no	32	158	190
Total		33	158	191

Odds ratio 14.6308
 95 % CI: 0.5829 to 367.2226
 z statistic 1.632
 Significance level P = 0.1027

Tabla cruzada edad de 6 a 10.años. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
De.6.a.10.años	si	2	4	6
	no	67	118	185
Total		69	122	191

Odds ratio 0.8806
 95 % CI: 0.1571 to 4.9359
 z statistic 0.145
 Significance level P = 0.8850

Tabla cruzada edad de 6 a 10 años. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
De.6.a.10.años	si	1	5	6
	no	32	153	185
Total		33	158	191

Odds ratio 0.9563
 95 % CI: 0.1080 to 8.4645
 z statistic 0.04
 Significance level P = 0.9679

Tabla cruzada edad de 51 a 60 años. refractariedad por CCI

	refracCCI		Total
	si	no	
De.51.a.60.años si	10	16	26
no	59	106	165
Total	69	122	191

Odds ratio 1.1229
 95 % CI: 0.4791 to 2.6320
 z statistic 0.267
 Significance level P = 0.7897

Tabla cruzada edad de 51 a 60 años. Refractariedad por PR

	refracPR		Total
	si	no	
De.51.a.60.años si	4	22	26
no	29	136	165
Total	33	158	191

Odds ratio 0.8527
 95 % CI: 0.2732 to 2.6616
 z statistic 0.274
 Significance level P = 0.7837

Tabla cruzada edad de 61 a 70 años. refractariedad por CCI

	refracCCI		Total
	si	no	
De.61.a.70.años si	18	40	58
no	51	82	133
Total	69	122	191

Odds ratio 0.7235
 95 % CI: 0.3751 to 1.3957
 z statistic 0.965
 Significance level P = 0.3343

Tabla cruzada edad de 61 a 70 años. Refractariedad por PR

	refracPR		Total
	si	no	
De.61.a.70.años si	7	51	58
no	26	107	133
Total	33	158	191

Odds ratio 0.5649
 95 % CI: 0.2299 to 1.3876
 z statistic 1.246
 Significance level P = 0.2129

Tabla cruzada edad de 71 a 80 años. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
De.71.a.80.años	si	10	21	31
	no	59	101	160
Total		69	122	191

Odds ratio 0.8152
 95 % CI: 0.3595 to 1.8484
 z statistic 0.489
 Significance level P = 0.6247

Tabla cruzada edad de 71 a 80 años. refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
De.71.a.80.años	si	4	27	31
	no	29	131	160
Total		33	158	191

Odds ratio 0.6692
 95 % CI: 0.2174 to 2.0603
 z statistic 0.7
 Significance level P = 0.4839

Tabla cruzada edad mayor a 81 años. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
De.81.y.mas	si	7	7	14
	no	62	115	177
Total		69	122	191

Odds ratio 1.8548
 95 % CI: 0.6222 to 5.5291
 z statistic 1.109
 Significance level P = 0.2676

Tabla cruzada edad mayor a 81 años. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
De.81.y.mas	si	6	8	14
	no	27	150	177
Total		33	158	191

Odds ratio 4.1667
 95 % CI: 1.3392 to 12.9640
 z statistic 2.464
 Significance level P = 0.0137

Tabla cruzada transfusión isogrupo. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Transfusión isogrupo	si	60	112	172
	no	9	10	19
Total		69	122	191

Odds ratio 0.5952
 95 % CI: 0.2294 to 1.5446
 z statistic 1.066
 Significance level P = 0.2863

Tabla cruzada transfusión isogrupo. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Transfusión isogrupo	si	31	141	172
	no	2	17	19
Total		33	158	191

Odds ratio 1.8688
 95 % CI: 0.4104 to 8.5096
 z statistic 0.808
 Significance level P = 0.4188

Tabla cruzada cirugía. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
cirugía	si	41	76	117
	no	28	46	74
Total		69	122	191

Odds ratio 0.8863
 95 % CI: 0.4844 to 1.6216
 z statistic 0.392
 Significance level P = 0.6953

Tabla cruzada cirugía. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
cirugía	si	18	99	117
	no	15	59	74
Total		33	158	191

Odds ratio 0.7152
 95 % CI: 0.3354 to 1.5250
 z statistic 0.868
 Significance level P = 0.3855

Tabla cruzada sangrado. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
sangrado	si	4	20	24
	no	65	102	167
Total		69	122	191

Odds ratio 0.3138
 95 % CI: 0.1026 to 0.9597
 z statistic 2.032
 Significance level P = 0.0421

Tabla cruzada sangrado. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
sangrado	si	1	23	24
	no	32	135	167
Total		33	158	191

Odds ratio 0.1834
 95 % CI: 0.0239 to 1.4091
 z statistic 1.63
 Significance level P = 0.1030

Tabla cruzada trombocitopenia. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
trombocitopenia	si	22	24	46
	no	47	98	145
Total		69	122	191

Odds ratio 1.9113
 95 % CI: 0.9732 to 3.7539
 z statistic 1.881
 Significance level P = 0.0600

Tabla cruzada trombocitopenia. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
trombocitopenia	si	14	32	46
	no	19	126	145
Total		33	158	191

Odds ratio 2.9013
 95 % CI: 1.3142 to 6.4050
 z statistic 2.636
 Significance level P = 0.0084

Tabla cruzada Caducidad de 1 a 3 días. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Cad.1a3dias	si	36	68	104
	no	33	54	87
Total		69	122	191

Odds ratio 0.8663
 95 % CI: 0.4791 to 1.5663
 z statistic 0.475
 Significance level P = 0.6348

Tabla cruzada Caducidad de 1 a 3 días. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Cad.1a3dias	si	18	86	104
	no	15	72	87
Total		33	158	191

Odds ratio 1.0047
 95 % CI: 0.4730 to 2.1340
 z statistic 0.012
 Significance level P = 0.9904

Tabla cruzada Caducidad mayor a 4 días. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Cad.4ymas	si	33	54	87
	no	36	68	104
Total		69	122	191

Odds ratio 1.1543
 95 % CI: 0.6384 to 2.0871
 z statistic 0.475
 Significance level P = 0.6348

Tabla cruzada Caducidad mayor a 4 días. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Cad.4ymas	si	15	72	87
	no	18	86	104
Total		33	158	191

Odds ratio 0.9954
 95 % CI: 0.4686 to 2.1143
 z statistic 0.012
 Significance level P = 0.9904

Tabla cruzada uso de antibiótico. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Antib	si	12	20	32
	no	57	102	159
Total		69	122	191

Odds ratio 1.0737
 95 % CI: 0.4894 to 2.3555
 z statistic 0.177

Tabla cruzada uso de antibiótico. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Antib	si	7	25	32
	no	26	133	159
Total		33	158	191

Odds ratio 1.4323
 95 % CI: 0.5608 to 3.6579
 z statistic 0.751
 Significance level P = 0.4526

Tabla cruzada uso de terapia antitrombotica. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Antitromb	si	13	17	30
	no	56	105	161
Total		69	122	191

Odds ratio 1.4338
 95 % CI: 0.6497 to 3.1644
 z statistic 0.892
 Significance level P = 0.3723

Tabla cruzada uso de terapia antitrombotica. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Antitromb	si	5	25	30
	no	28	133	161
Total		33	158	191

Odds ratio 1.0231
 95 % CI: 0.3587 to 2.9182
 z statistic 0.043
 Significance level P = 0.9660

Tabla cruzada terapia combinada. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Combina	si	18	28	46
	no	51	94	145
Total		69	122	191

Odds ratio 1.1849
 95 % CI: 0.5983 to 2.3464
 z statistic 0.487
 Significance level P = 0.6265

Tabla cruzada terapia combinada. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Combina	si	10	36	46
	no	23	122	145
Total		33	158	191

Odds ratio 1.4734
 95 % CI: 0.6423 to 3.3800
 z statistic 0.915
 Significance level P = 0.3602

Tabla cruzada antecedentes ginecobstetricos. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
ginecos	si	18	31	49
	no	51	91	142
Total		69	122	191

Odds ratio 1.0361
 95 % CI: 0.5278 to 2.0337
 z statistic 0.103
 Significance level P = 0.9180

Tabla cruzada antecedentes ginecobstetricos. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
ginecos	si	9	40	49
	no	24	118	142
Total		33	158	191

Odds ratio 1.1063
 95 % CI: 0.4748 to 2.5776
 z statistic 0.234
 Significance level P = 0.8150

Tabla cruzada antecedentes transfusionales. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
Transf	si	25	48	73
	no	44	74	118
Total		69	122	191

Odds ratio 0.8759
 95 % CI: 0.4756 to 1.6132
 z statistic 0.425
 Significance level P = 0.6708

Tabla cruzada antecedentes transfusionales. refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
Transf	si	11	62	73
	no	22	96	118
Total		33	158	191

Odds ratio 0.7742
 95 % CI: 0.3510 to 1.7077
 z statistic 0.634
 Significance level P = 0.5260

Tabla cruzada infección. Refractoriedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
infección	si	19	26	45
	no	50	96	146
Total		69	122	191

Odds ratio 1.4031
 95 % CI: 0.7085 to 2.7784
 z statistic 0.972
 Significance level P = 0.3313

Tabla cruzada infección. Refractoriedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
infección	si	9	36	45
	no	24	122	146
Total		33	158	191

Odds ratio 1.2708
 95 % CI: 0.5423 to 2.9779
 z statistic 0.552
 Significance level P = 0.5812

Tabla cruzada CID. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
CID	si	5	5	10
	no	64	117	181
Total		69	122	191

Odds ratio 1.8281
 95 % CI: 0.5101 to 6.5523
 z statistic 0.926
 Significance level P = 0.3543

Tabla cruzada CID. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
CID	si	3	7	10
	no	30	151	181
Total		33	158	191

Odds ratio 2.1571
 95 % CI: 0.5276 to 8.8190
 z statistic 1.07
 Significance level P = 0.2846

Tabla cruzada uso de prisma. Refractariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
prisma	si	11	7	18
	no	58	115	173
Total		69	122	191

Odds ratio 3.1158
 95 % CI: 1.1476 to 8.4597
 z statistic 2.23
 Significance level P = 0.0257

Tabla cruzada uso de prisma. Refractariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
prisma	si	5	13	18
	no	28	145	173
Total		33	158	191

Odds ratio 1.9918
 95 % CI: 0.6578 to 6.0312
 z statistic 1.219
 Significance level P = 0.2229

Tabla cruzada choque hipovolemico. Refratariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
choque	si	7	10	17
	no	62	112	174
Total		69	122	191

Odds ratio 1.2645
 95 % CI: 0.4585 to 3.4875
 z statistic 0.453
 Significance level P = 0.6503

Tabla cruzada choque hipovolemico. Refratariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
choque	si	4	13	17
	no	29	145	174
Total		33	158	191

Odds ratio 1.5385
 95 % CI: 0.4683 to 5.0544
 z statistic 0.71
 Significance level P = 0.4778

Tabla cruzada hemodiálisis. Refratariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
hemod	si	5	6	11
	no	64	116	180
Total		69	122	191

Odds ratio 1.5104
 95 % CI: 0.4435 to 5.1440
 z statistic 0.66
 Significance level P = 0.5095

Tabla cruzada hemodiálisis. Refratariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
hemod	si	4	7	11
	no	29	151	180
Total		33	158	191

Odds ratio 2.9754
 95 % CI: 0.8181 to 10.8215
 z statistic 1.655
 Significance level P = 0.0979

Tabla cruzada otros factores asociados. Refratariedad por CCI

		refracCCI		Total
		si	no	
otros fact	si	3	2	5
	no	66	120	186
Total		69	122	191

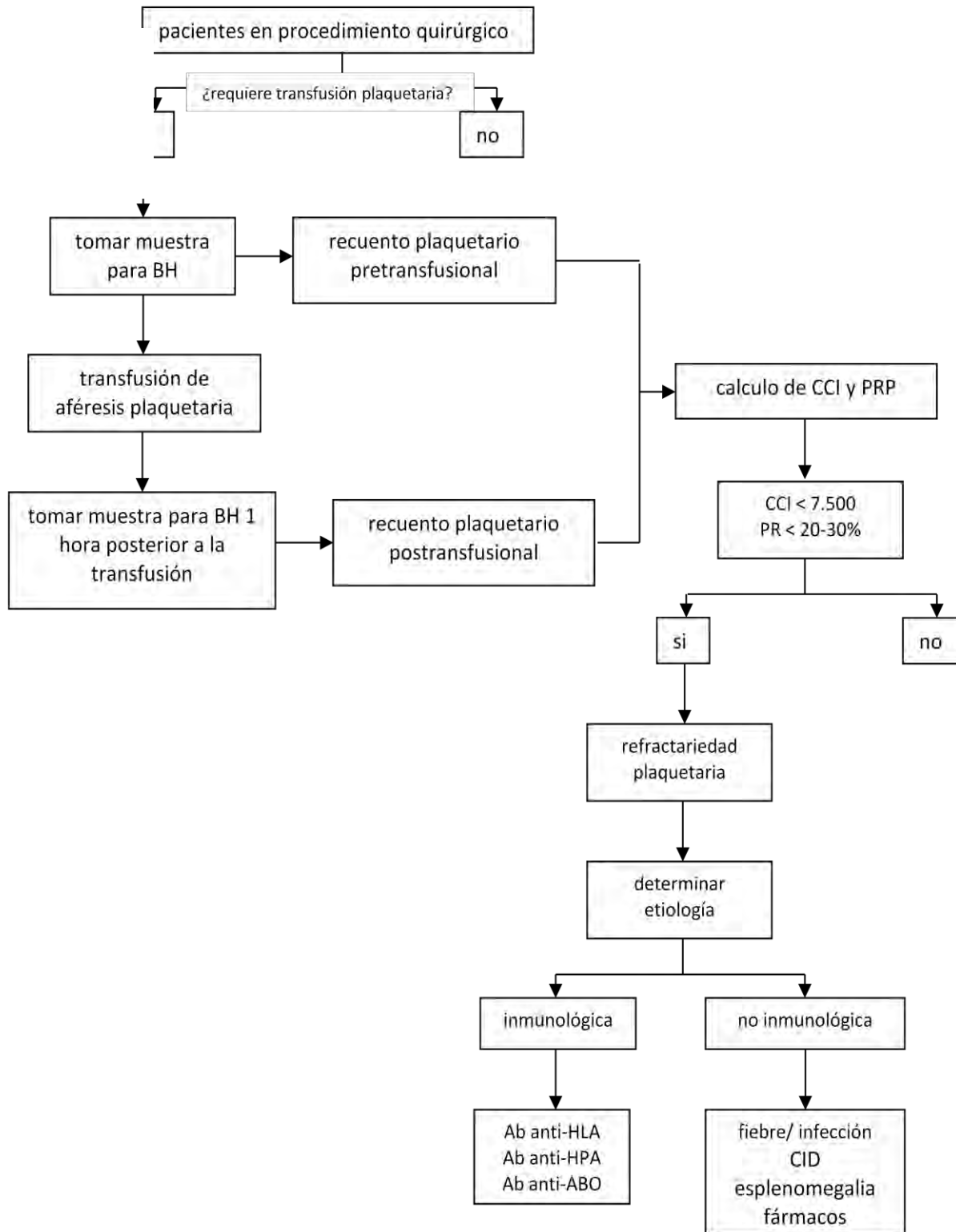
Odds ratio 5.4545
 95 % CI: 1.0705 to 27.7914
 z statistic 2.042
 Significance level P = 0.0411

Tabla cruzada otros factores asociados. Refratariedad por PR

		refracPR		Total
		si	no	
otrosfact	si	2	3	5
	no	31	155	186
Total		33	158	191

Odds ratio 3.3978
 95 % CI: 0.5450 to 21.1857
 z statistic 1.31
 Significance level P = 0.1902

ANEXO 4. algoritmo propuesto para el diagnostico de refractariedad plaquetaria



ANEXO 5. hoja de recolección de datos

Datos obtenidos de la solicitud/ expediente clínico o entrevista con el paciente			
Nombre.			
Edad.			
Peso y talla.			
Antecedentes ginecobstetricos (en caso de ser mujer).			
Antecedentes transfusionales.			
Medicamentos de una semana previa, al momento de la transfusión.			
Diagnostico.			
Procedimiento quirúrgico.			
Solicitud de rutina o urgencia.			
Grupo de aféresis transfundida.			
Numero de unidad y folio.			
Fecha de caducidad de la aféresis.			
Cifra de plaquetas previa a la transfusión			
Cifra de plaquetas posterior a la transfusión			
Tiempo de la toma postransfusional			
CCI			
PR%			
FACTORES ASOCIADOS	SI	NO	OBSERVACIONES
Esplenomegalia.			
Infección/ sepsis.			
CID			
Otros			

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*. 2008; 142(6): 348–60
2. Muñiz DE, Martínez C, Madoz P. Refractoriedad a las transfusiones de plaquetas. *Medicina Clinica*. 2003;120(14):544-9.
3. Blumberg N, Heal JM, Hicks GL Jr, Risher WH. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2001;41(6):790-3.
4. Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci*. 2009;41(2):127-33.
5. Josephson CD¹, Castillejo MI, Grima K, Hillyer CD. ABO-Mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(1): 83-8.
6. Dunbar NM, Katus MC, Freeman CM, Szczepiorkowski ZM. Easier said than done: ABO compatibility and D matching in apheresis platelet transfusion. *Transfusion*. 2015;55(8):1882-8.
7. Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, Freedman J, Wilson K. ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review. *Transfusion*. 2009;49(11):2442-53.
8. Curtis B, McFarland J. Human platelet antigens. *Vox Sanguinis*. 2013;106(2):93-102.
9. Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection. *Vox Sanguinis*. 2004;87(1):82-86.
10. Martínez Álvarez JC. Antibodies, human leukocyte antigens, and biomodulators in transfusion-related acute adverse effects. *Gac Med Mex*. 2013;149(1):81-8.
11. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *F1000 Med Rep*. 2010;2:5.

12. Wiita A, Nambiar A. Longitudinal management with crossmatch-compatible platelets for refractory patients: alloimmunization, response to transfusion, and clinical outcomes. *Transfusion*. 2012;52(10):2146-54
13. Waterman H, Kapp L, Munday A, Odem-Davis K, Zimring J. Transfusion-induced alloimmunization and platelet refractoriness in a mouse model: mechanisms and interventions. *Transfusion*. 2016;56(1):91-100.
14. Sherrill J, Slichter M. Platelet Transfusion Therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21(4): 697–729
15. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos (modifica a la NOM-003-SSA2-1993, publicada el 18 de julio de 1994)
16. Slichter S, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao J, Kickler T, Lee E, McFarland J, McCullough J, Rodey G, Schiffer A, Woodson R. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005; 105(10):4106-14.
17. Tasaki T, Fujii K, Gotoh K, Satoh S, Takadate J, Sasaki S, Kamitsukue M, Yamamoto K, Suwabe A. Pre-transfusion screening for platelet-reactive antibodies. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(2):157-64.
18. Rebullá P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica*. 2005; 90(2):247-53
19. Salama ME, Raman S, Drew MJ, Abdel-Raheem M, Mahmood MN. Platelet function testing to assess effectiveness of platelet transfusion therapy. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(2):93-100.
20. Stroncek D, Rebullá P. Platelet transfusions. *Lancet*. 2007; 370: 427–38
21. Pavenski K, Warkentin TE, Shen H, Liu Y, Heddle NM. Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: an observational study. *Transfusion*. 2010;50(7):1552-60

22. Salama OS, Aladl DA, El Ghannam DM, Elderiny WE. Evaluation of platelets cross-matching in the management of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Transfus.* 2014;12(2):187-94.
23. Vargas VP, Hurtado MR, Villalobos AJ. Esplenomegalia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2013; 56(2): 37-45.
24. Heal J, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev.* 2004;18(3):149-65.
25. Lozano M, Heddle N, Williamson L, Wang G, AuBuchon J, Dumont L. Practices associated with ABO incompatible platelet transfusions: a BEST Collaborative international survey. *Transfusion.* 2010;50(8):1743-8.
26. Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM. Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion.* 2002;42(2):166-72.
27. Kumar A, Mhaskar R, Grossman B, Kaufman R, Tobian A, Kleinman S, Gernsheimer T, Tinmouth A, Djulbegovic B. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion.* 2015;55(5):1116-27.
28. Kopko P, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. *Transfusion.* 2015;55(2):235-44.
29. Kerkhoffs J, Eikenboom J, van deWatering L, vanWordragen-Vlaswinkel R, Wijermans P, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion.* 2008;48(9): 1959-65.
30. Jumly F, Ammann R, Taleghani B, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. *Transfusion.* 2009;49(1): 21-33.
31. Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelets transfusion associated with ABO or Rh (D) incompatibility. *Transfusion Medicine Reviews.* 2003;17(1): 57-68.
32. McVey M, Cserti-Gazdewich C. Platelet transfusion refractoriness responding preferentially to single donor aphaeresis platelets compatible both ABO and HLA. *Transfus Med.* 2010;20(5):346-53.

33. Eder AF, Moroff G. Platelet storage and adverse transfusion outcomes: old platelets?. *Transfusion*. 2010;50(11):2288-91.

34. Sherrill J, Slichter, M. Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:172-8.