

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“USO DE LA PREMEDICACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE REACCIONES
ADVERSAS ASOCIADAS A TRANSFUSIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

T E S I S

Q U E P R E S E N T A

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA
RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

Í N D I C E

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	6
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN.

Título. Uso de la premedicación en la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusión en pacientes con enfermedades hematológicas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Dra *Nancy Reyes Zepeda*. Hematología Pediátrica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Introducción. La incidencia de reacciones asociadas a la transfusión en productos sanguíneos no leucorreducidos es de hasta un 30%, las cuales no siempre se informan. No existen guías específicas para utilizar premedicación en pacientes que reciben productos sanguíneos.

Objetivos. Conocer el uso de la premedicación en la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusión y la incidencia de reacciones adversas en pacientes del servicio de hematología.

Metodología. Pacientes del servicio de hematología, que requirieran apoyo transfusional, de mayo a octubre de 2006. Se recabaron los datos: padecimiento, transfusiones y reacciones transfusionales previas, edad, tipo de transfusión, si recibió premedicación y si presentó algún tipo de reacción adversa asociada a la transfusión.

Resultados. Se realizaron 1,501 transfusiones en un total de 153 pacientes, correspondiendo a 9.8 transfusiones/paciente. 672 (44.8%) correspondieron a CE, 449 (29.9%) a aféresis plaquetaria, 266 (17.7%) a CP, 111 (7.4%) a PFC y 3 (0.2%) a crioprecipitados. Edad promedio del grupo fue de 28.1 años, 760 (50.6%) eran menores de 18 años, 807 (53.8%) eran mujeres. Por las transfusiones se presentó algún tipo de reacción en 234 (15.5%). Se utilizó premedicación en 272 (18%). La premedicación disminuye en forma significativa la incidencia de reacciones adversas. La tasa de reacciones adversas fue mayor en forma significativa en pacientes menores de 18 años y mujeres. Las reacciones reportadas más frecuentes fueron: rash, fiebre y escalofríos.

ABSTRACT.

Title. Premedication to prevention adverse reactions associated to transfusions in patients with haematological diseases in the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre. Dra *Nancy Reyes Zepeda*. Pediatric Hematology. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Introduction. In general adverse reactions associated to transfusions (about no leucorreduced products) occur in 30% of transfusions. Some minor reactions are not always reported. Physicians often premedicate patients to prevent these reactions, the effectiveness of this practice has not been demonstrated. There are not guidelines about the use of premedication in patients receiving transfusions.

Objectives. To know the use of premedication for the prevention of adverse reactions associated to transfusions, and the incidence of these reactions in patients with haematological diseases.

Methods. Patient medical records were reviewed of patients with haematological diseases, thought may to october 2006, for demographics, primary diagnosis and history of transfusion reactions, if they received premedication and if the patient presented some reaction associated to transfusion.

Results. During the study period, 1501 transfusions were administered to 153 patients, a median number of transfusions per patient was 9.8. 672 (44.8%) packed red blood cells, 449 (29.9%) apheresis platelets, 266 (17.7%) platelet concentrates, 111 (7.4%) fresh frozen plasma and 3 (0.2%) cryoprecipitates. Median age was 28.1 years, 760 less than 18 years (50.6%), 807 female (53.8%). Transfusion reactions presented in 234 transfusions (15.5%). Premedication was administered in 272 (18%). The premedication diminished the incidence of adverse reactions associated to transfusions. The incidence of transfusion reactions were greater in patients less than 18 years and female patients. The reactions more commonly reported were rash, fever and rigors.

INTRODUCCIÓN

Las prácticas modernas en la medicina transfusional pueden proveer el componente específico de la sangre que el paciente requiere, eritrocitos para el transporte de oxígeno, plasma para proteínas de la coagulación y plaquetas para el sangrado ⁽³⁾.

La sangre completa tiene un volumen de 450 ml. y tiene el inconveniente de que en las siguientes 24 horas de su colección las plaquetas y los granulocitos se vuelven disfuncionales, tiene la ventaja de corregir déficits simultáneos, por lo que se indica en traumatismos severos y cirugías con grandes pérdidas sanguíneas. Los concentrados eritrocitarios (CE) se obtienen de la sangre total al remover el plasma, con la ventaja de tener menos volumen por lo que son ideales en pacientes con alteraciones hemodinámicas. Las plaquetas se encuentran disponibles ya sea en concentrados plaquetarios (CP) u obtenidas por aféresis (AF), los primeros se obtienen de unidades de sangre total. Las plaquetas de aféresis se obtienen de donadores a través de la centrifugación de un gran volumen de sangre del mismo paciente, con la ventaja de obtener mayor cantidad de plaquetas de un solo donador, disminuyendo el riesgo de sensibilización. El plasma es la parte acelular de la sangre, representa el componente líquido de la sangre, 90% es agua, 7% proteínas y coloides y 2% nutrientes, cristaloides, hormonas y vitaminas. El plasma que se congela a -18°C en las siguientes 6 hrs a su extracción se puede denominar plasma fresco congelado (PFC). Los crioprecipitados se preparan de una unidad de PFC a la temperatura de 4°C, contienen 80 a 100 unidades de factor VIII, 100 a 250 mg de fibrinógeno y 50 a 60 mg de fibronectina, en un volumen de 10 ml. ^(10,11).

La anemia y la trombocitopenia ocurren con frecuencia en pacientes tratados por enfermedades hematológicas y cáncer, requiriendo de múltiples transfusiones ⁽¹⁶⁾. Existen numerosos estudios acerca de la frecuencia de reacciones adversas, con resultados ampliamente variables. Los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión se redujeron notablemente en las últimas décadas, por lo que el riesgo de las complicaciones no infecciosas asociadas a transfusión ha sido más aparente ⁽⁸⁾. En promedio se ha reportado una incidencia de reacciones adversas en el 30% de las transfusiones, la cual ha disminuido en la última década con el uso de productos sanguíneos leucorreducidos hasta un 0.03 a 2.1%. ⁽¹⁷⁾

Complicaciones tempranas asociadas a transfusión ⁽⁶⁾	
Riesgo	Tasas publicadas
Reacciones febriles no hemolíticas	0.12% de las transfusiones en general, 1.1% en CE, 1.7% aféresis.
Sobrecarga de volumen	1.1% en cirugía de reemplazo en rodilla y cadera, 1 en 2,000 CE, 1 en 6,000 CP, mortalidad 1 en 4.5 millones.
Hemólisis por eritrocitos incompatibles	1 en 186000 a 1 en 100,000, mortalidad 1 en 1.7 millones.
Hemólisis por plasma incompatible	Mortalidad 1 en 8 millones.
Daño pulmonar agudo	1 en 5,000 a 196,000 transfusiones. Mortalidad 1 en 6.6 millones.
Reacción alérgica leve	1 en 4,000 transfusiones, 4.8% de CP, 0.41% en CE.
Reacción anafiláctica	1 en 30,000 transfusiones, 1 en 25,000 CE, 1 en 2,000 CP.
Anormalidades de electrolitos	Sin publicaciones
Anormalidades en la coagulación	Sin publicaciones
Complicaciones tardías asociadas a transfusiones	
Formación de anticuerpos contra eritrocitos	12% de los pacientes, mortalidad 1 en 1.8 millones.
Sobrecarga de hierro	Todos los pacientes con transfusiones crónicas.
Inmunosupresión	Alteración en la función de células NK.
Anticuerpos contra HLA	15.4% en cirugías cardíacas, 7% de leucemias, 10.6% de todos los pacientes.
Anticuerpos contra plaquetas	0.85% en cirugía cardíaca, 24% pacientes transfundidos en forma crónica.
EICH	Menos de 1 evento por millón de transfusiones. Mortalidad 1 en 10 millones.

Algunas reacciones pueden poner en peligro la vida, como la hemólisis por incompatibilidad a grupo ABO, sepsis asociada a transfusión, sobrecarga de líquidos y daño pulmonar asociado a transfusión ^(7,10), sin embargo, existen reacciones más comunes como son los episodios febriles no asociados a hemólisis y las reacciones alérgicas, que por lo general no ocasionan complicaciones serias.

Las reacciones adversas asociadas a transfusión más comunes son las reacciones febriles no hemolíticas y las reacciones alérgicas, afortunadamente son las menos severas. Las reacciones febriles se definen como un incremento de la temperatura de 1°C de la temperatura basal y/o escalofríos dentro de las primeras tres horas de iniciada la transfusión.

Las reacciones alérgicas se asocian con el desarrollo de rash, prurito o angioedema en las siguientes seis horas de la transfusión. Este tipo de reacciones generalmente son autolimitadas, sin embargo es difícil diferenciar cuando estos síntomas se asocian con procesos más severos como pueden ser sepsis, reacciones anafilácticas o reacciones hemolíticas ⁽¹⁹⁾.

En los últimos años los estudios se han enfocado a la disminución de este tipo de reacciones por medio de la leucorreducción, el uso de filtros y la disminución del tiempo de almacenamiento, obteniendo muy buenos resultados. Consecuentemente los estudios encaminados a probar la eficacia de la premedicación son escasos.

Los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas ya sea por su padecimiento de base o como resultado del tratamiento, requieren de múltiples transfusiones. La transfusión de sangre y sus componentes no es un procedimiento sin riesgos, algunas complicaciones son tardías, como la transmisión de enfermedades virales, las cuales pueden observarse años después de la transfusión; otras reacciones son inmediatas, como la incompatibilidad a grupo ABO, fiebre y reacciones alérgicas.

En forma histórica, las infecciones bacterianas, fueron el primer riesgo identificado de las transfusiones ⁽¹⁾. Se menciona en la literatura un mayor riesgo en el caso de plaquetas, ya que éstas se almacenan a temperatura ambiente, teniendo una incidencia de contaminación de 1 de cada 5,000 aféresis.

Afortunadamente sólo presentan significado clínico 1 de cada 70,000 a 118,000 aféresis transfundidas. Otro tipo de infección a la que se ha dado gran interés en las últimas décadas, son las infecciones virales, en forma general el riesgo de contraer HIV es una en 1.8 millones, de hepatitis C es una en 30 millones y de hepatitis B es 1 en 900 mil ^(5,1). Existen otros virus, cuyo riesgo aún no se ha estudiado aunque se han reportado casos de transmisión por transfusión como son el HTLV-1, herpesvirus, West Nile virus, entre otros, así como enfermedades parasitarias como son chagas, malaria y las recientemente descritas enfermedades por priones ⁽¹⁾.

Otras reacciones asociadas a transfusión implican la alteración en los electrolitos séricos y en la coagulación, generalmente se presentan con grandes volúmenes o con una rápida administración. Los componentes sanguíneos contienen citrato como anticoagulante, quelante de calcio, lo que puede ocasionar prolongación del intervalo QT, hipotensión e hipomagnesemia. Pacientes con disfunción hepática y prematuros son más susceptibles. El potasio se acumula en los concentrados eritrocitarios durante su almacenamiento, aunque la cantidad transfundida generalmente no es relevante en la práctica clínica, sin embargo la infusión rápida de grandes volúmenes sobre todo en niños, puede ocasionar hiperkalemia. Tanto la hipoglucemia como la hiperglicemia se han reportado asociadas a transfusión en neonatos ⁽⁸⁾.

A pesar de los altos requerimientos transfusionales en los pacientes con enfermedades hematológicas, la mayoría de las transfusiones no se asocian a reacciones adversas, sin embargo éstas pueden presentarse con cualquier componente sanguíneo y pueden ocurrir en cualquier momento durante la transfusión. No se conoce el riesgo en un paciente para el desarrollo de reacciones adversas asociadas a la transfusión. Los diferentes estudios reportan incidencias muy variadas. Los reportes de reacción febril no hemolítica asociada a plaquetas van de 0.09 a 21% , una diferencia de casi 200 veces; prácticas como la leucorreducción no han disminuido en forma universal esta incidencia. El promedio de incidencia de reacciones febriles no hemolíticas asociadas a plaquetas es de 4.6%, para concentrados eritrocitarios 0.33%, en el caso de reacciones alérgicas 3.7% para plaquetas y 0.15% para concentrados eritrocitarios ^(7,9,17,19).

Los síntomas de la mayoría de las reacciones ocurren casi en forma inmediata y son muy similares. Incluyen el desarrollo de fiebre, escalofríos, náusea, dolor en el sitio de la transfusión o en la espalda, disnea, hipotensión o rash ^(5,7).

Las reacciones adversas menores asociadas a la transfusión no son infrecuentes en pacientes con cáncer. En un estudio realizado en pacientes oncológicos se encontró que hasta un 80% de los pacientes presentan este tipo de reacciones siendo las más frecuentes escalofríos, fiebre, prurito, rash, náusea y vómito, concluyendo que este tipo de reacciones se encuentran subestimadas en la práctica clínica, por lo que sugieren en pacientes oncológicos una mayor vigilancia durante el procedimiento de transfusión ⁽¹³⁾.

La reacción febril no hemolítica asociada a la transfusión es una reacción adversa frecuente, sobre todo en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. Es una reacción que varía en severidad, duración, inicio, presencia o no de escalofríos y síntomas asociados ⁽¹⁹⁾. La prevención de la misma es importante, ya que la fiebre es un signo que comparten muchas otras patologías tales como la hemólisis, la sepsis y el daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión ⁽⁷⁾.

El manejo de este tipo de reacciones asociadas a la transfusión es controversial, algunos prefieren el uso de medicamentos antipiréticos previos a la transfusión, mientras que otros no lo utilizan ante el temor de que este tipo de medicamentos enmascaren manifestaciones tempranas de reacciones más graves a la transfusión. La fisiopatología no se conoce, la fiebre puede ser secundaria a anticuerpos antileucocitarios presentes en el paciente o en el donador o a citoquinas generadas por los leucocitos del donador durante el periodo de almacenamiento del producto sanguíneo ^(9,19). En especial los concentrados plaquetarios, los cuales se almacenan a temperatura ambiente y que contienen una gran cantidad de leucocitos son susceptibles a la acumulación de cantidades biológicamente considerables de citocinas. Estudios han demostrado que las citocinas involucradas incluyen IL-1 β , IL-6, IL-8 y FNT. Esta hipótesis del paso de leucocitos y citocinas que inducen la reacción febril lleva al supuesto de que removiendo los leucocitos en forma previa al almacenamiento se reducirá el riesgo de desarrollar la reacción. La utilización de la leucorreducción en algunas instituciones ha disminuido la incidencia de este tipo de reacciones, sin embargo esta disminución no se ha reportado en forma universal ⁽¹⁹⁾, debido a ésto, se menciona que los leucocitos y las citocinas no son los únicos responsables del desarrollo de la fiebre, poniendo como protagonista las leucoaglutininas tanto del receptor como del donador, aunque el mecanismo de acción no está completamente claro.

En resumen, varios mecanismos parecen conjuntarse para el desarrollo de este tipo de reacciones denominadas de reacción febril no hemolítica ⁽¹⁹⁾.

En un estudio realizado para determinar el costo de la premedicación en pacientes adultos ⁽⁹⁾, se encontró que la tasa de reacciones febriles asociadas a transfusión en forma general por año fue de 0.09%, en forma específica para paquetes globulares 0.13%, para plaquetas 0.09% y para plasma fresco congelado 0.02%.

La premedicación con paracetamol redujo la incidencia de este tipo de reacciones febriles, con un mayor efecto en las plaquetas. Los autores concluyen que la premedicación tiene ciertos beneficios adicionales como la disminución del regreso de las unidades al banco de sangre, así como la disminución de la suspensión de transfusiones necesarias, con la subsecuente pérdida de las unidades a transfundirse y el incremento en el número de días de hospitalización ⁽⁹⁾.

Las reacciones alérgicas a la transfusión, como la urticaria, complican aproximadamente del 1 al 3% de todas las transfusiones de paquetes globulares, la mayoría de ellas son leves, las manifestaciones clínicas son variables, desde síntomas cutáneos como urticaria, rash, prurito y enrojecimiento o graves como la urticaria diseminada y el shock anafiláctico. En un estudio realizado por Domen E. y cols., encontraron una incidencia global de reacciones alérgicas de 1 en 4,124 unidades transfundidas, de éstas fueron 1 en 1,070 en plaquetas, 1 en 2,184 en plasma fresco congelado y 1 en 3,293 en concentrados eritrocitarios. Las reacciones alérgicas severas como el shock anafiláctico son raras, estimando 1 por cada 20,000 a 47,000 unidades de sangre. La causa de las reacciones alérgicas leves no está clara, pero se han implicado diferentes mecanismos como la presencia de anticuerpos preexistentes a las proteínas del suero, anticuerpos dirigidos a antígenos leucocitarios, transfusión de alérgenos y transferencia pasiva de anticuerpos IgE ⁽⁷⁾.

Se considera a la IgE como la principal responsable de este tipo de reacciones, sin embargo otros mecanismos se han implicado, la IgG también puede causar reacciones alérgicas a través de la fijación de complemento, particularmente C3a y C5a, las cuales promueven la liberación de sustancias vasoactivas. Los alérgenos responsables de este tipo de reacciones no se han descrito ⁽¹⁹⁾.

La leucorreducción de los componentes sanguíneos disminuye en forma importante la frecuencia de reacciones febriles y alérgicas, sin embargo aún existe controversia en relación a si este procedimiento debe realizarse en forma universal o debe hacerse una selección de acuerdo a las características de los pacientes.

Se han observado beneficios adicionales de la leucorreducción como la disminución de la aloinmunización a HLA, disminución de la transmisión de citomegalovirus y algunos otros reportados en estudios aislados como disminución de los días en el hospital, disminución de la frecuencia de infecciones postoperatorias, incremento en la inmunocompetencia y disminución de la mortalidad ^(2,4,15).

En años recientes los datos acumulados muestran que la leucorreducción disminuye la refractariedad a la transfusión de plaquetas y las reacciones febriles, también se sugiere un efecto positivo en la sobrevida y una disminución en la incidencia de infecciones bacterianas ⁽⁴⁾.

Debido al éxito en la disminución de reacciones asociadas a la transfusión con el uso de la leucorreducción, así como el uso de donadores únicos de aféresis plaquetarias y tiempo limitado de almacenamiento, la utilidad de la premedicación ha sido cuestionada.

Los medicamentos de mayor uso son antipiréticos como el paracetamol, esteroides como la hidrocortisona y antihistamínicos como la difenhidramina. La práctica rutinaria de la premedicación no es totalmente benigna, la hepatotoxicidad del acetaminofén está bien documentada y la difenhidramina tiene efectos en la memoria, trastornos psicomotores y en el carácter ⁽¹⁶⁾.

El acetaminofén es efectivo en el caso de la fiebre por su efecto para inhibir la ciclooxigenasa, tiene efectos antipiréticos y analgésicos y solamente un efecto débil antiinflamatorio, no tiene efecto sobre las plaquetas, lo que es una ventaja en el caso de transfusiones en pacientes con plaquetopenia, asimismo carece de efectos sobre el aparato gastrointestinal, su absorción es rápida y su efecto es poco duradero, por lo que es el medicamento de elección en el caso de utilizarse premedicación ⁽¹⁹⁾.

Es bien conocida la hepatotoxicidad del acetaminofén, por lo que debe evitarse en pacientes con falla hepática y se debe monitorizar la premedicación, ya que no es raro que en pacientes sometidos a transplante de médula ósea y que requieren varias transfusiones en el transcurso de un día, se premediquen en varias ocasiones.

La histamina juega un papel importante en el desarrollo de las reacciones alérgicas, existen tres tipos de receptores de histamina denominados H1, H2 y H3, la difenhidramina actúa en los tipo H1, el cual es responsable de los síntomas en músculo bronquial y vasos sanguíneos. Su absorción es lenta (4 a 6 hrs), por lo que se prefiere en el caso de la premedicación la vía parenteral. La difenhidramina tiene efectos antihistamínicos y anticolinérgicos y penetra en el sistema nervioso central, causando somnolencia y disminución del estado de alerta ⁽¹⁹⁾.

La premedicación con acetaminofén y difenhidramina es una de las prácticas más utilizadas para prevenir las reacciones febriles y alérgicas. En Estados Unidos se reporta su uso en el 50 al 80% del total de transfusiones. A pesar de la amplia utilización de medicamentos en un intento de prevenir las reacciones adversas transfusionales no existen guías para su uso, ni se ha demostrado en forma clara su eficacia ⁽¹⁹⁾.

En un estudio realizado por Sanders R y cols., sobre la utilidad de la premedicación para disminuir las reacciones adversas asociadas a la transfusión encontraron un incremento de este tipo de reacciones asociado al diagnóstico de leucemia o linfoma y un número reducido de transfusiones previas (de 0 a 20 unidades), así como historia previa de reacciones asociadas a transfusión. También encontraron que la premedicación con difenhidramina o paracetamol no disminuye la incidencia de las reacciones, por lo que no sugieren el uso universal de la premedicación ⁽¹⁶⁾.

Otro estudio realizado por Wang J. y cols., en pacientes con antecedente de reacción febril asociada a la transfusión se utilizó benadryl antes de la siguiente transfusión e hidrocortisona también antes de la siguiente transfusión, encontrando una disminución de este tipo de reacciones en un 72%, sin hallar diferencias entre el antihistamínico y el esteroide ⁽²¹⁾.

Un estudio retrospectivo en 7,900 transfusiones a 385 pacientes pediátricos oncológicos, evaluó la eficacia del uso de premedicación, la incidencia de reacciones alérgicas fue de 0.75% y de reacciones febriles de 0.28%. Las reacciones alérgicas se presentaron 0.9% en el caso de premedicación con difenhidramina, comparados con 0.56% en donde no se utilizó. Las reacciones febriles se presentaron en 0.37% cuando se utilizó paracetamol como premedicación y en 0.18% cuando no se utilizó. No se encontraron diferencias estadísticas ⁽¹⁶⁾.

Existe un único estudio prospectivo, aleatorizado por Wang S. y cols., el cual evaluó 98 transfusiones en 51 pacientes con enfermedades oncológicas, se reporta una incidencia de reacciones febriles no hemolíticas del 15.4% en pacientes premedicados con placebo y del 15.2% en pacientes premedicados con 650 mg de acetaminofén, sin encontrar diferencias entre ambos grupos ⁽²¹⁾.

Existen alternativas a la premedicación como por ejemplo el uso de productos leucorreducidos o el uso de componentes lavados. La premedicación con esteroides se utiliza en algunos pacientes con reacciones severas, aunque su eficacia no se ha demostrado.

Considerando la importancia clínica de las transfusiones es remarcable la falta de estudios clínicos sobre las prácticas transfusionales en las diferentes instituciones clínicas ⁽²⁰⁾.

Los estudios en cuanto a las prácticas transfusionales en las diferentes instituciones son escasos, demostrando una amplia variedad en las mismas, las razones de estas variaciones no son claras, ni se han estudiado ^(1,20).

En un estudio realizado en el Reino Unido en unidades oncológicas pediátricas se encontró una amplia variedad de criterios en cuanto al nivel de hemoglobina, la cuenta plaquetaria y las condiciones clínicas del paciente para decidir si requería la transfusión, el modo y tiempo de indicar la transfusión y en el uso de premedicación, así como el tratamiento en caso de presentarse alguna reacción adversa ⁽¹²⁾.

Existen guías de transfusión, sin embargo, éstas no son universales y la mayoría de las veces es el criterio clínico el que influye cuando se indica dicho procedimiento.

METODOLOGÍA

La anemia y la trombocitopenia ocurren con frecuencia en pacientes tratados por enfermedades hematológicas y cáncer, requiriendo de múltiples transfusiones⁽¹²⁾. Se ha reportado una incidencia de reacciones adversas en el 30% de las transfusiones, la cual ha disminuido en la última década con el uso de productos sanguíneos leucorreducidos⁽¹³⁾ hasta en un 0.03 a 2.1%.

Algunas reacciones pueden poner en peligro la vida, tales como la hemólisis por incompatibilidad a grupo ABO, sepsis asociada a transfusión, sobrecarga de líquidos y daño pulmonar asociado a transfusión^(5,7), sin embargo, existen reacciones más comunes como son episodios febriles no asociados a hemólisis y reacciones alérgicas, las cuales por lo general no ocasionan complicaciones serias.

En los últimos años los estudios se han enfocado a la disminución de este tipo de reacciones por medio de la leucorreducción, el uso de filtros y la disminución del tiempo de almacenamiento, obteniendo muy buenos resultados, por lo que los estudios encaminados a probar la eficacia de la premedicación son escasos.

En nuestro hospital no se cuenta en forma universal con el recurso de la leucorreducción, tampoco se cuenta con un informe de la incidencia de reacciones asociadas a la transfusión, asimismo, el servicio de hematología atiende pacientes que por lo general requieren de múltiples transfusiones, por lo que es necesario estudiar medidas encaminadas a disminuir este tipo de reacciones adversas asociadas a la transfusión.

El objetivo de este estudio fue valorar el uso de la premedicación en la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusión en pacientes del servicio de hematología en el Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, así como conocer el tipo y la incidencia y los factores de riesgo asociados a este tipo de reacciones.

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, transversal y observacional. Se incluyeron pacientes del servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el período comprendido entre mayo a octubre de 2006, con algún padecimiento hematológico que requiriera apoyo transfusional.

El estudio se llevó a cabo con pacientes del servicio de hematología, con algún padecimiento hematológico, que requirieran de algún tipo de hemoderivado, se revisó el expediente clínico para recabar los siguientes datos: edad, sexo, padecimiento de base, número de transfusiones previas, las cuales de acuerdo a estudios previos se determinaron como menores o mayores de 20 transfusiones, utilizándose como el punto de corte para el incremento de riesgo de reacciones adversas asociadas a transfusión, edad, alergias, reacciones transfusionales previas y grupo sanguíneo.

En el momento de la transfusión se anotó el tipo de ésta, grupo sanguíneo del producto, laboratorios en los cuales se basó la transfusión, motivo de la transfusión, si recibió o no premedicación, dosis y tipo de la misma y si presentó algún tipo de reacción adversa asociada a la transfusión y el manejo para la misma.

Se determinó por interrogatorio directo al paciente, si presentó algún tipo de reacción adversa asociada a la transfusión, y en su caso, el tipo de manejo requerido. En base a estudios previos, se determinó un tiempo límite de seis horas posterior a la transfusión para determinar que un signo o síntoma estuviese asociado a la transfusión.

Se determinó si factores tales como el número de transfusiones previas, antecedentes alérgicos, edad, sexo, incompatibilidad de grupo sanguíneo entre el paciente y la transfusión eran factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de reacciones.

Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva para los porcentajes, se compararon ambos grupos por medio de chi cuadrada. Se determinó un valor de $p < 0.05$ para considerar un diferencia significativa. Se utilizó el programa SPSS 14.0 para Windows.

RESULTADOS

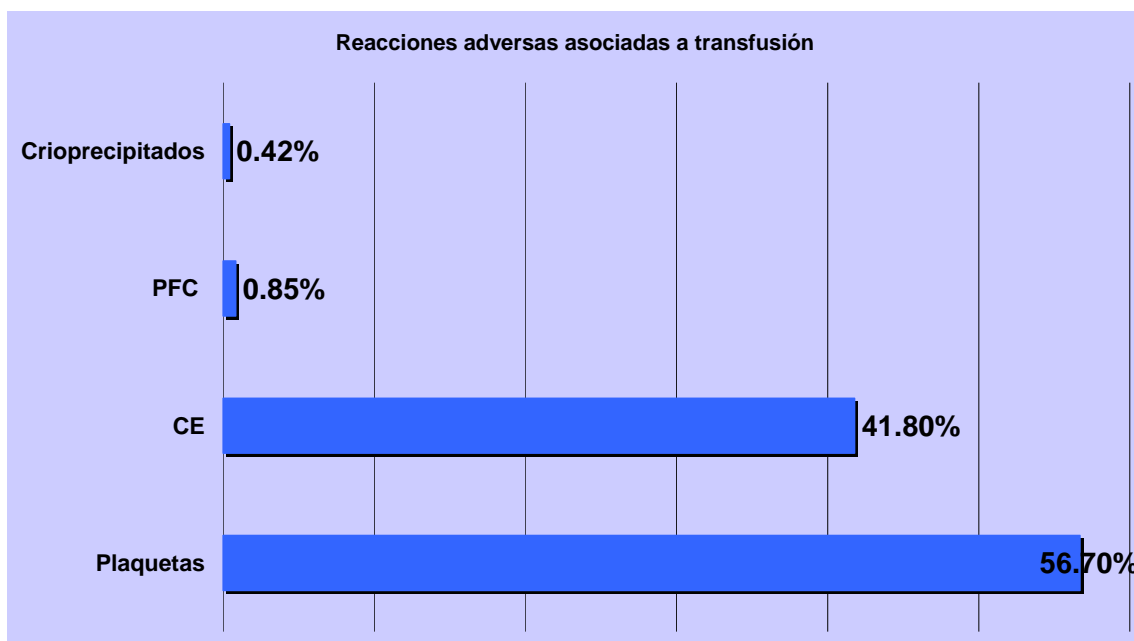
Se realizaron 1,501 transfusiones en el período antes señalado de seis meses, en un total de 153 pacientes, lo que corresponde a 9.8 transfusiones / paciente. Del total, 672 (44.8%) correspondieron a concentrados eritrocitarios, 449 (29.9%) a aféresis plaquetaria, 266 (17.7%) a concentrados plaquetarios, 111 (7.4%) a plasma fresco congelado y 3 (0.2%) a crioprecipitados. Las características de la población se muestran en la tabla No. 1.

Tabla No. 1. Características de la población.

	Número	Porcentaje
Edad (promedio 28.1 años)		
< 18 años	760	50.6
> 18 años	741	49.4
Sexo		
Masculino	694	46.2
Femenino	807	53.8
Grupo sanguíneo		
O positivo	929	61.8
A positivo	422	28.1
B positivo	107	7.1
AB positivo	42	2.7
A negativo	1	0.06
Diagnósticos		
Leucemia Aguda Linfoblástica	79	51.6
Leucemia Aguda No Linfoblástica	19	12.4
Síndrome Mielodisplásico	17	11.1
Mieloma Múltiple	10	6.6
Anemia Aplásica	5	3.3
Leucemia Mieloide Crónica	4	2.6
Leucemia Linfocítica Crónica	4	2.6
Anemia Carencial	2	1.3
Aplasia Pura de Serie Roja	2	1.3
Leucemia Bifenotípica	2	1.3
Linfoma No Hodgkin	2	1.3
Púrpura Trombocitopénica Inmune	2	1.3
Síndrome de Falla Medular	2	1.3
Anemia de Fanconi	1	.7
Beta Talasemia	1	.7
Enfermedad de Hodgkin	1	.7
Transfusiones previas		
Si	138	90
No	15	10
Antecedentes alérgicos		
Si	11	7.1
No	145	92.9

Del total de transfusiones se presentó algún tipo de reacción en 234 (15.5%), en forma general, éstas se distribuyeron del siguiente modo: 98 (41.8%) fueron en relación a concentrados eritrocitarios, 64 (27.3%) a aféresis plaquetaria, 69 (29.4%) a concentrados plaquetarios, 1 (0.42%) a crioprecipitados, y 2 (0.85%) a plasma fresco congelado. En la gráfica I se muestra la distribución de las reacciones adversas por componente sanguíneo.

Gráfica I. Distribución de reacciones adversas asociadas a transfusión, de acuerdo al componente sanguíneo.



p = 0.03

Se encontraron un número variado de reacciones adversas asociadas a transfusión, las cuales se presentan en la Tabla II. La mayoría fueron reacciones leves y entre las menos frecuentes se encontraron: broncoespasmo, hemólisis, parestesias e hipotensión.

Tabla II. Reacciones adversas asociadas a transfusión.

	Frecuencia	Porcentaje
Rash	70	4.7
Fiebre	37	2.5
Escalofríos	23	1.5
Prurito	23	1.5
Cefalea	19	1.3
Dolor en venoclisis	11	0.7
Edema palpebral	11	0.7
Dolor lumbar	9	0.6
Enrojecimiento facial	8	0.5
Parestesias manos	7	0.4
Dolor en extremidades inferiores	4	0.3
Hipotensión	4	0.3
Edema en manos	3	0.2
Dolor torácico	2	0.1
Mareo	2	0.1
Vómito	2	0.1
Ansiedad	1	0.1
Broncoespasmo	1	0.1
Dolor abdominal	1	0.1
Dolor en cuello	1	0.1
Hemólisis	1	0.1
Náusea	1	0.1

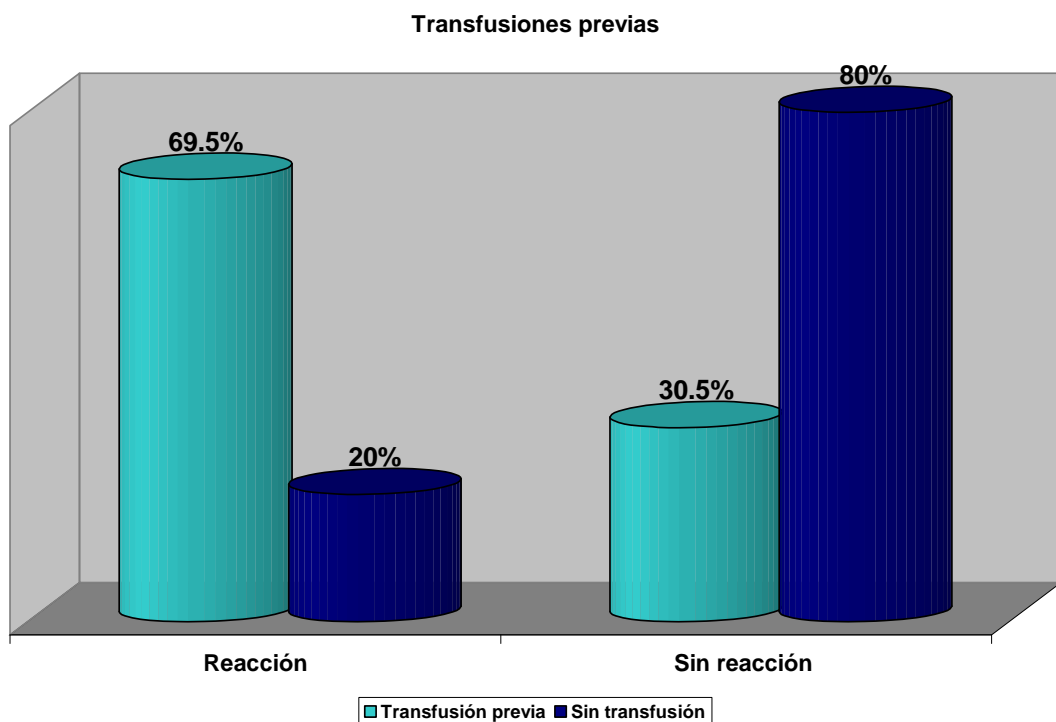
Se analizó tanto por pacientes y por transfusiones la relación entre la presencia de reacciones adversas a la transfusión y la edad y el sexo, encontrando una relación significativa entre la edad menor de 18 años y el género femenino.

Tabla III. Relación de reacciones transfusionales de acuerdo al sexo y a la edad.

Variable	Total (No.)		Reacción (%)		p =
Transfusiones	1501		15.5		-----
Pacientes	153		63		-----
Edad: < 18 / > 18 años	71	82	76	52.4	0.001
Transfusiones: < de 18 / > 18 años	760	741	20	11.1	0.00001
Género: F / M	71	82	71.8	56	0.04
Transfusiones: (Género) F / M	807	694	15.1	17.1	0.2

Analizando el antecedente de transfusión previa, se encontró un aumento en el porcentaje de reacciones adversas en los pacientes con este antecedente positivo. Del total de pacientes que no presentaron reacción alguna, el 80% no había sido transfundido previamente, por otro lado, en el grupo de pacientes que presentaron algún tipo de reacción, el 69.5% había recibido por lo menos en una ocasión una transfusión previa. Se encontró una relación significativa ($p= 0.001$) en el incremento de reacciones adversas asociadas a transfusión y el antecedente de transfusiones previas como se muestra en la gráfica II.

Gráfica II. Porcentaje de reacciones adversas asociadas a transfusión, de acuerdo al antecedente de transfusiones previas.



$p = 0.001$

La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes alérgicos, el resto habían presentado reacción a lo siguiente: alimentos, complejo B, ketorolaco, metamizol, metoclopramida, ranitidina, naproxeno, penicilina, sulfas y yodo.

Llama la atención que de los 11 pacientes con antecedente alérgico, 10 (90.9%) presentaron en algún momento reacciones asociadas a la transfusión. En el grupo de pacientes sin alergias previas, 89 (62%), presentaron alguna reacción adversa asociada a transfusión. Analizando por el antecedente de alergias, encontramos una relación significativa como se muestra en la tabla IV.

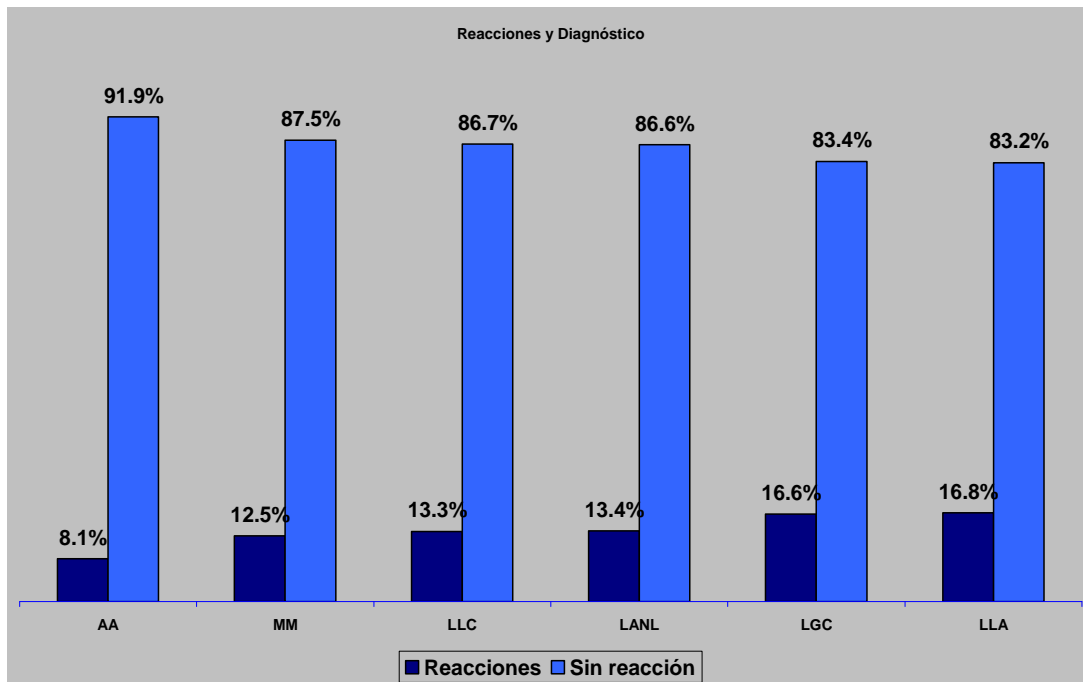
Tabla No. IV. Reacciones adversas en relación a antecedentes alérgicos

	Reacción transfusional	Sin reacción transfusional	Total
Alergias presentes	10 (90.9%)	1 (9.1%)	11
Sin alergias	89 (62.6%)	53 (37.3%)	142
Total	99	54	153

p = 0.005

Se analizó el porcentaje de reacciones adversas de acuerdo al diagnóstico de base, sin encontrar una asociación entre éstos, como se muestra en la gráfica III.

Gráfica III. Porcentaje de reacciones adversas asociadas a transfusión de acuerdo a la patología de base.



p = 0.8

AA: Anemia aplásica

LLC: Leucemia linfocítica crónica

LGC: Leucemia granulocítica crónica

MM: Mieloma múltiple

LANL: Leucemia aguda no linfoblástica

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

Del total de transfusiones se utilizó algún tipo de premedicación en 272 (18%) y en 1,218 (82%), no se utilizó ningún medicamento. Los fármacos y las dosis utilizadas se muestran en la tabla V.

Tabla V. Medicamentos y dosis utilizados en la premedicación.

Medicamento	Dosis (mg)	Vía de administración	Número pacientes utilizado	Número reacciones (%)
Hidrocortisona	50 a 100	IV	192	23 (11.9)
Hidrocortisona	20 a 30	IV	11	2 (18.1)
Difenhidramina	25 a 50	IV	33	2 (6)
Difenhidramina	5 a 20	IV / VO	16	3 (18.7)
Paracetamol	1000	VO	3	0
Paracetamol	200	VO	1	0
Metilprednisolona	100	IV	1	0
Difenhidramina + Hidrocortisona	75 / 15	IV / VO	1	0
Difenhidramina + hidrocortisona	50 / 100	IV / IV	3	1 (33.3)
Difenhidramina + Hidrocortisona	50 / 25	IV / IV	1	0
Difenhidramina + hidrocortisona	25 / 100	IV / IV	6	0
Difenhidramina + hidrocortisona	10 / 100	VO / IV	2	0
Hidrocortisona + paracetamol	100 / 1000	IV / VO	2	1 (50)

Se analizaron las dosis de los diferentes medicamentos de acuerdo al peso de los pacientes para determinar la dosis ponderal, encontrando lo siguiente: con el uso de hidrocortisona la dosis ponderal promedio fue de 1.25 mg/Kg (0.8 a 1.5 mg Kg), para difenhidramina fue de 0.9 mg/Kg (0.6 a 1.3 mg/kg) y para el paracetamol 17.5 mg/kg. No se encontró relación con la presencia o no de reacciones transfusionales y las diferentes dosis ponderales utilizadas.

Se revisaron los expedientes sin encontrar en la mayoría (98%) justificación para la utilización de premedicación; en los casos que se encontró registro de la misma, las principales causas del uso de la premedicación fueron: transfusión de producto sanguíneo de diferente grupo sanguíneo que el receptor (en el caso de plaquetas) y reacción adversa asociada a transfusión en ocasiones previas, aunque esto último no se aplicó en forma generalizada, ya que en 559 de las transfusiones en que se habían presentado reacciones previas no se utilizó premedicación alguna, presentándose reacción en el 21% de las mismas.

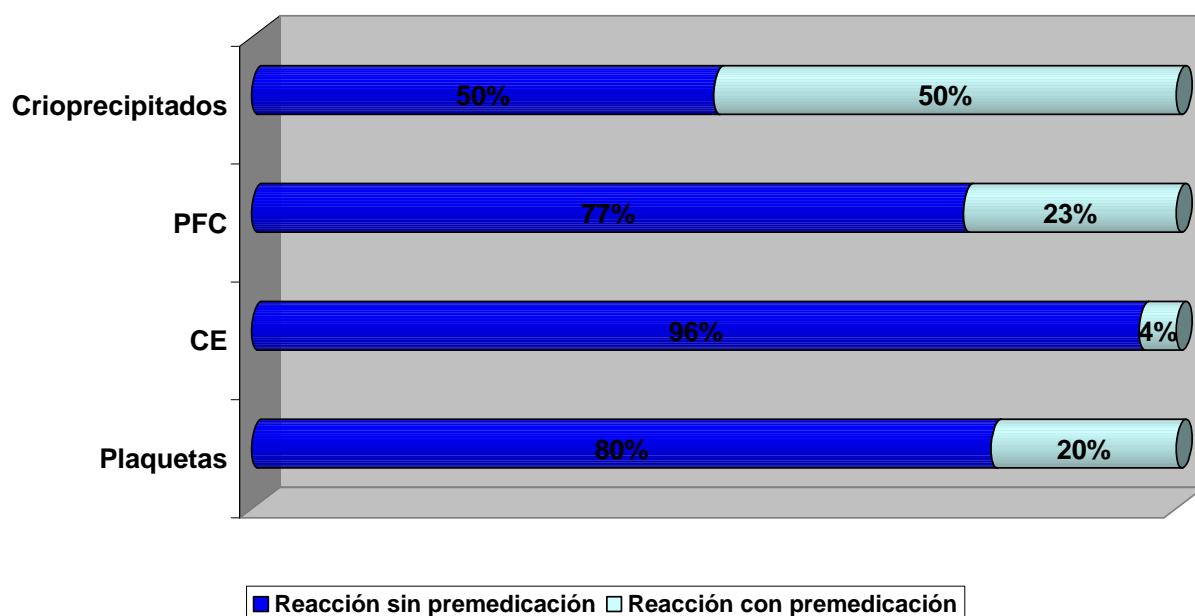
Se analizó la presencia de reacciones adversas asociadas a transfusión de acuerdo al tipo de premedicación utilizada, los resultados se muestran en la tabla VI, sin encontrar relación con el medicamento utilizado.

Tabla VI. Porcentaje de reacciones adversas asociadas a transfusión de acuerdo al tipo de premedicación utilizada.

Medicamentos	Número de transfusiones utilizados	Número de reacciones adversas	% de transfusiones en que se presentó reacción	P = 0.06
Hidrocortisona	204	25	12.2	
Difenhidramina	49	5	10.2	
Paracetamol	4	0	0	
Metilprednisolona	1	0	0	
Difenhidramina + Hidrocortisona	13	1	7.6	
Hidrocortisona + Paracetamol	2	1	50	

Se analizó el porcentaje de reacciones adversas de acuerdo al componente sanguíneo y si los pacientes habían recibido o no algún tipo de premedicación, encontrando una disminución significativa de las reacciones adversas con el uso de premedicación, como se muestra en la gráfica IV.

Gráfica IV. Reacciones transfusionales en relación al componente sanguíneo y al uso de premedicación



p = 0.04

En cuanto a los concentrados eritrocitarios el promedio de hemoglobina en la cual se basó la decisión de transfundir fue de 8.35 ± 1.06 (rango 3.6 al 14.4), el promedio de hematocrito fue de $25.6\% \pm 3.3$ (rango 11 a 42.5). En forma general las indicaciones en la mayoría de los casos para transfundir concentrado eritrocitario fueron: Hto menor de 30, presencia de datos clínicos de síndrome anémico y sangrado activo.

El promedio de la cuenta plaquetaria para indicar la transfusión ya sea de CP o aféresis fue de $16,424 \pm 15,441$, con un rango de 0 a 292,000. Las indicaciones fueron: pacientes con sepsis, fiebre, CID, sangrados, principalmente epistaxis, sangrado de tubo digestivo, petequias y gingivorragia y procedimientos quirúrgicos tales como la colocación de catéter.

El promedio de fibrinógeno para indicar transfusión de PFC o crioprecipitados fue de 221.4 ± 129.4 (rango 98 a 566), promedio de TP 17.2 ± 3.6 (12.3 a 35), TTP 47.5 ± 10.7 (20 a 98). Las indicaciones para la transfusión fueron: CID, sangrado activo y/o tiempos prolongados.

Se detectaron equivocaciones en seis indicaciones de las transfusiones, correspondiendo en dos ocasiones la transfusión de un CE incompatible, provocando hemólisis y, en dos ocasiones a la indicación de un CE cuando el paciente no lo requería y dos a CP, en ambos casos se dio la indicación sin que el paciente lo requiriera. Se calculó una tasa de equivocaciones del 0.39%.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó en el servicio de hematología, incluyéndose pacientes con diferentes trastornos hematológicos, predominando los trastornos proliferativos, la mayor parte de las transfusiones correspondieron a concentrados eritrocitarios y en segundo lugar plaquetas, la incidencia de reacciones adversas asociadas a transfusión fue de 15%, la cual corresponde en el rango reportado en la literatura, sin embargo, esta incidencia ha disminuido por el uso de donadores únicos y la leucorreducción, recurso que no se utiliza en forma generalizada en nuestro hospital.

El diagnóstico más frecuente correspondió a leucemia linfoblástica aguda, sin embargo no se encontró una relación significativa entre los diagnósticos y la presencia de reacciones transfusionales. En la literatura se encontró un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos con padecimientos malignos, reportando un incremento de las reacciones adversas en relación al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y linfoma, no se encontraron otros estudios que relacionaran otros padecimientos hematológicos con la presencia de reacciones adversas asociadas a transfusión.

Las reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia relacionadas a la transfusión de concentrados eritrocitarios, en segundo lugar a plaquetas, sin encontrar una diferencia significativa entre aféresis plaquetarias y concentrados plaquetarios, siendo ésto contrario a lo reportado en la literatura. La mayoría de las reacciones correspondieron a rash, prurito, cefalea y fiebre, siendo la mayoría reacciones leves, de fácil control, se encontró que reacciones poco frecuentes tales como ansiedad, dolor lumbar, dolor en el sitio de la venoclisis, náusea y vómito no fueron reportadas por los pacientes, sin relacionarse en el momento a la transfusión, lo que corresponde a lo reportado previamente por Nevios, en su estudio donde hasta un 80% de las reacciones menores asociadas a transfusión en pacientes oncológicos no son reportadas. Las reacciones severas como hemólisis y broncoespasmo ocurrieron sólo en dos casos, éste último asociado a la transfusión de crioprecipitados.

Debido a que nuestro centro es un hospital de tercer nivel los pacientes son referidos de otras unidades, se encontró que el 90% de los pacientes ya habían sido transfundidos previamente por lo menos en una ocasión, al analizar encontramos un incremento en el número de reacciones adversas en los pacientes que tenían este antecedente positivo, al contrario de los pacientes sin transfusiones previas, asociación reportada previamente en la literatura.

También se analizaron las alergias como factor de riesgo para presentar reacciones adversas, sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentaban alergia como antecedente, sin embargo en el 90% de estos pacientes se encontró algún tipo de reacción a la transfusión, asociación previamente reportada en la literatura.

Se analizaron como factores de riesgo la edad y el sexo, encontrando un incremento del riesgo en el caso del género femenino y edad menor a 18 años, en estudios previos se había reportado un aumento en las reacciones febriles no hemolíticas en pacientes menores de 10 años y en el sexo femenino.

Como se observa, no hay una pauta para la premedicación de los pacientes, sin tomarse en cuenta la dosis ponderal, principalmente en niños y dejando la dosis y la combinación de medicamentos a consideración del médico a cargo en el momento de la transfusión.

No se observa que algún medicamento sea superior a otro en cuanto a la prevención de reacciones adversas asociadas a transfusión, resultados que concuerdan con estudios previos, sin embargo la mayoría de los estudios comparan la difenhidramina con el paracetamol, encontrando pocos estudios comparados con esteroide, el cual es el medicamento utilizado con mayor frecuencia en nuestro servicio, aunque en forma general, se observa una disminución de la tasa de reacciones transfusionales con el uso de premedicación. Estudios previos muestran controversia en cuanto a la eficacia de la premedicación, la mayoría manifiestan un beneficio con su uso, sin embargo existe sólo un estudio aleatorizado que no mostró eficacia, por lo que son necesarios más estudios para determinar la eficacia del uso de la premedicación.

La tasa de equivocaciones encontrada fue de 0.39%; estudios previos muestran una tasa entre 0.02 a 0.5%, sin embargo deben instaurarse medidas para prevenir este tipo de errores.

CONCLUSIONES

- En forma general la tasa de reacciones adversas encontrada en este estudio fue de 15.5%.
- La tasa de reacciones adversas fue mayor en forma significativa en los pacientes menores de 18 años y en el sexo femenino.
- Las reacciones reportadas más frecuentes fueron: rash, fiebre y escalofríos.
- La mayoría de las reacciones reportadas fueron leves y de fácil control.
- No se encontró una mayor incidencia de reacciones adversas de acuerdo a la patología de base.
- No hubo diferencias en las reacciones transfusionales entre aféresis plaquetaria y concentrados plaquetarios.
- Se presentó una mayor incidencia de reacciones con el antecedente de haber sido transfundido previamente.
- Se incrementa la incidencia de reacciones con el antecedente de alergias.
- La premedicación, disminuye en forma significativa la incidencia de reacciones adversas, sin relación con el tipo de medicamento.
- Deben generarse guías para orientar en el uso de premedicación en el servicio de hematología.
- En los pacientes con antecedente de reacción transfusional, transfusión de plaquetas de diferente grupo sanguíneo y antecedentes alérgicos se deberá considerar el uso de premedicación.
- Se encontró una tasa de equivocaciones en la transfusión de 0.39%, por lo que deben instaurarse medidas para disminuir los errores en las transfusiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ae Y, Gyo W. A study of blood usage by diagnoses in a Korean university. *Vox Sang* 2004; 86:54-61.
2. Alvarado F, Kuehnert M. A multistate cluster of red blood cell transfusion reactions associated with use of a leucocyte reduction filter. *Transfusion Medicine* 2006; 16:41-8.
3. Beutler E. *Williams Hematology*. 2001. 6ª. Ed. McGraw Hill.
4. Blumberg N, Heal J. A randomized trial of washed red blood cell and platelet transfusions in adult acute leukemia. *BMC Blood Disorders* 2004;4:1-10.
5. Bolton-Maggs P. Blood transfusion. *Arch Dis Child* 2004; 89:4-8.
6. Brecher M, Hay Sh. Bacterial Contamination of Blood Components. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:195-204.
7. Domen R, Hoeltge G. Allergic Transfusion Reactions. An evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:316-20
8. Eder A, Chambers L. Noninfectious Complications of Blood Transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:708-718.
9. Ezidiegwu Ch, Lauenstein K. Febrile Nonhemolytic transfusión reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:991-5.
10. Heal J. Blood Transfusion. *The Leukemia & Lymphoma Society*. 2006; 1-26.
11. Hoffman R. Hematology. *Basic principles and practice*. 2005. 4ª ed. Elsevier.
12. Nathan M, Selwood K. The use of blood products in paediatric oncology units in the UK. *Paediatric Nurs* 2007; 18:14-18.
13. Narvios A, Lichtiger B. Underreporting of minor transfusion reactions in cancer patients. *Med Gen Med* 2004; 19: 17.
14. Patterson B, Freedman J. Effect of premedication guidelines and leukorreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. *Transfusion Medicine* 2000; 10:199-206.
15. Paulino J, Pomper G. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets alter conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44:16-24.
16. Sanders R, Maddirala S. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucorreduced blood products in children. *BJH* 2005; 130:781-87

17. Sazama K. Practice parameter for the recognition, management, and prevention of adverse consequences of blood transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:61-70.
18. Tejada M. Requerimientos transfusionales en el tratamiento inicial en pacientes con leucemias agudas de novo. 2000. *Tesis*
19. Terrence L, Howard G. Acetaminophen and Diphenhydramine Premedication for Allergic and Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice?. *Trans Med Rev* 2007; 21:1-12.
20. Titlestad K, Georgsen J. Monitoring transfusion practices at two university hospitals. *Vox sang* 2001; 80:40-47.
21. Wang J, Sackett D. Randomized clinical controlled cross-over trial (RCT) in the prevention of blood transfusion febrile reactions with small dose hydrocortisone versus anti-histamines. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1992; 31:585-6.
22. Wang S, Lara P. Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Hematol* 2002; 70:191-4.
23. Wong E, Pérez E. Transfusion Management Strategies: A survey of Practicing Pediatric Hematology/Oncology Specialists. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:119-127.