



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2023-2024

Trabajo de Fin de Grado

OBTENCIÓN DE UNIDADES DE
PLAQUETAS PARA PACIENTES
CON REFRACTARIEDAD
PLAQUETAR EN CASTILLA Y
LEÓN.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.

María Martínez del Val

Tutor/a: M^a Rosario Valentín Mendoza

Cotutor/a: M^a Isabel González Fraile

RESUMEN:

Introducción: La refractariedad plaquetar, es la ausencia del incremento del recuento plaquetar tras la transfusión de unidades de plaquetas apropiadas. Para revertir este estado, el CHEMCYL suministra plaquetas de donantes compatibles, extraídas mediante plaquetoplasmaféresis, en un proceso denominado “donación dirigida”.

Objetivos: Analizar si la realización del tipaje HLA tras la primera transfusión plaquetar en pacientes con previsión de politransfusión evitaría la refractariedad plaquetar frente a su realización una vez sospechada esta.

Material y métodos: Revisión sistemática de los artículos obtenidos mediante la búsqueda de descriptors MeSH y términos libres en las bases bibliográficas (BVS, PubMed y Cochrane), aplicando los filtros de idioma castellano, fecha de publicación en los últimos 10 años y los criterios de selección de la *Tabla 3*.

Resultados: Incluidos 4 artículos de la BVS, 6 de PubMed y 2 de Cochrane. El rechazo de las plaquetas transfundidas, causado por factores inmunes, suele producirse por incompatibilidades en el sistema mayor de histocompatibilidad entre el donante y receptor. Su manejo se basa en la determinación de anticuerpos causantes de la aloinmunización y estudio de compatibilidad de antígenos HLA, entre el paciente y un posible donante.

Conclusiones: La transfusión de plaquetas HLA compatibles no garantiza la evitación de los estados refractarios debido a la multitud de antígenos inmunogénicos presentes en la superficie plaquetaria. Pese a resultar una estrategia útil en la práctica clínica, el tipaje HLA es un proceso no costo eficaz, dada la baja prevalencia de la patología.

Palabras clave: Refractariedad plaquetar, Tipaje HLA, Aloinmunización, Plaquetoplasmaféresis y Transfusión plaquetar.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN:	1
2. JUSTIFICACIÓN:	5
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	6
4. HIPOTESIS:	7
5. OBJETIVOS:	7
6. MATERIAL Y MÉTODO:	8
6.1. DISEÑO	8
6.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	8
6.3. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN	9
6.4. MATERIALES UTILIZADOS	10
6.5. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE EVIDENCIA	10
7. RESULTADOS:	11
7.1. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN	11
7.2. DEFINICIÓN DE REFRACTARIEDAD PLAQUETAR	13
7.3. ETIOLOGÍA DE LA REFRACTARIEDAD PLAQUETAR.....	14
7.4. ANTÍGENOS PRESENTES EN LAS PLAQUETAS	16
7.5. TRATAMIENTO DE LA REFRACTARIEDAD	19
7.6. PRUEBAS DE DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS	20
8. DISCUSIÓN:	25
8.1. LIMITACIONES	27
8.2. FORTALEZAS	28
8.3. IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	28
8.4. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	28
9. CONCLUSIONES:	29
10. BIBLIOGRAFÍA:	31
11. ANEXOS:	35

<i>ANEXO I: TABLA DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DEL JBI</i>	35
<i>ANEXO II: TABLA DE LOS GRADOS DE RECOMENDACIÓN DEL JBI</i>	36
<i>ANEXO III: TABLA DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIA DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS...</i>	37
<i>ANEXO IV: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA INFORMACIÓN A TRAVÉS DE LAS DIFERENTES FASES DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.</i>	43
<i>ANEXO V: PLATELET IN NORMAL AND REFRACTORINESS RECIPIENTS.</i>	44
<i>ANEXO VI: SETENTA Y DOS ANTICUERPOS VERIFICADOS CON EPLETES HLA-ABC EN REGISTRY (A 1 DE AGOSTO DE 2018).</i>	45
<i>ANEXO VII: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE REFRACTARIO A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.</i>	46

ÍNDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1: Esquema PICO.</i>	6
<i>Tabla 2: Palabras clave y Descriptores DeCS y MeSH.</i>	9
<i>Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión.</i>	10

ÍNDICE DE FIGURAS:

<i>Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los artículos.</i>	12
---	----

ABREVIATURAS:

- BVS: Biblioteca Virtual de la Salud
- CCI: Incremento del Recuento Corregido
- CHEMCYL: Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
- CID: Coagulación Intravascular Diseminada
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud
- EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped
- ELISA: Enzimoimmunoanálisis de Adsorción
- HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos
- HPA: Antígenos Plaquetarios Humanos
- HSM: HLA Standard antigen–Matched
- JBI: Instituto Joanna Briggs.
- MeSH: Medical Subject Headings
- MFI: Intensidad Fluorescente Media
- MHC: Complejo de Mayor Histocompatibilidad
- HEM: HLA Epitope–Matched
- PI: Incremento Post-transfusión
- PPR: Porcentaje de Recuperación de Plaquetas
- TRAP: Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets
- RP: Refratariedad Plaquetar

1. INTRODUCCIÓN:

La refractariedad plaquetar (RP), consiste en la ausencia del incremento plaquetar esperado tras dos transfusiones consecutivas de plaquetas ABO compatibles y frescas (almacenamiento menor a 48-72 horas).⁽¹⁾

Para diagnosticarla, existen diferentes fórmulas para calcular el recuento postransfusional, la más utilizada por la literatura científica por su difusión y utilidad es el incremento del recuento corregido (corrected count increment, CCI), que mediante la superficie corporal permite adecuar la fórmula a cada paciente.⁽¹⁾

La refractariedad plaquetar se clasifica en función de su etiología, causada por factores dependientes del paciente o dependientes del producto. Actualmente, los casos producidos por las características de las unidades de plaquetas a transfundir, como la dosis ($3-6 \times 10^{11}$), fuente (aféresis o pool), compatibilidad ABO o almacenamiento (5-7 días) son mínimos, debido a los rigurosos controles que se ejecutan en la donación de plaquetas. Por lo que, el manejo de la refractariedad se centra en la identificación de las características del paciente.^(1,2)

El 80% de los casos de refractariedad son producidos por causas no inmunitarias como fiebre, sepsis o infección, esplenomegalia, coagulación intravascular diseminada, fármacos trombocitopénicos o hemorragia activa, que potencian la destrucción plaquetar, mientras que menos del 20% se relacionan con causas inmunitarias. La principal causa inmunitaria es la aloinmunización contra antígenos plaquetarios. Las plaquetas presentan en su superficie antígenos plaquetarios humanos (HPA) y antígenos compartidos con otras células o tejidos (ABO o HLA, antígenos leucocitarios humanos), que reaccionan con antígenos no compatibles generando la refractariedad.^(1,3)

El sistema HLA, que representa el complejo de mayor histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC), es el conjunto de genes que codifican las proteínas de superficie celulares y plasmáticas con las que interactúa el sistema inmunitario. Este grupo de genes de histocompatibilidad, codifica las moléculas HLA de clase I y de clase II, localizadas en la superficie de casi todas las células nucleadas del organismo. Por lo

que, la presencia de anticuerpos dirigidos contra Ag HLA es la causa más común de RP.
(1,4-6)

La aloinmunización, se produce cuando el sistema inmunitario del receptor produce anticuerpos contra los antígenos HLA del donante. Estos Ac anti-HLA, causantes de la refractariedad, son producto de sensibilizaciones previas producidas por embarazos, transfusiones y trasplantes de órganos o tejidos, donde los Ag HLA del donante fueron reconocidos como extraños por el huésped, por lo que la población de riesgo son pacientes politransfundidos, principalmente con enfermedades oncohematológicas.^(1, 4,5)

Existen tres estrategias para la identificación unidades compatibles:^(5,7)

- **Tipaje HLA:** técnica más recomendada, por la prevalencia de casos y ausencia de sensibilización. Consiste en identificar el fenotipo HLA del donante y del receptor y administrar plaquetas compatibles. Como limitación, presenta la necesidad de tipificar al paciente antes de iniciar la búsqueda y disponer de gran número de donantes tipificados.
- **Prueba cruzada:** consiste en demostrar la compatibilidad mediante la incubación de las plaquetas del posible donante en el plasma del paciente. Es una técnica más rápida, permitiendo analizar gran número de muestras en poco tiempo, pero no elimina la posibilidad de sensibilización frente a nuevos antígenos por el receptor.
- **Predicción específica de Ac:** es similar a la aloinmunización en eritrocitos. Consiste en determinar la especificidad de los Ac anti-HLA del receptor y administrar plaquetas carentes del Ag contra el cual se produjo la respuesta inmune. Este método, permite aumentar el número de donantes ya que no requiere una completa compatibilidad, pero no evita la sensibilización frente a nuevos Ag del donante, obligando a realizar el estudio periódicamente.

En el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León (CHEMICYL), se usa la tercera estrategia: una vez diagnosticado y tipado el paciente, se busca en la base de donantes con tipaje HLA un donante compatible que es citado para realizar la donación de plaquetas, este proceso se conoce como “donación dirigida”.^(2, 8, 9)

En el CHEMCYL, la obtención de plaquetas para transfusión se hace por dos vías: a través de la donación de un único donante (aféresis de plaquetas, método en el que se centra el presente trabajo) o mediante la obtención de plaquetas procedentes de la donación de sangre total (pool de plaquetas). La donación de sangre total, el tipo más habitual de donación de sangre, dura unos 15 minutos aproximadamente, y se obtienen 450 cc de sangre total. Posteriormente, esta sangre es fraccionada separando los tres hemocomponentes (concentrado de hematíes, buffy coat y plasma) en diferentes bolsas para ser transfundidos a unos pacientes u otros en función de sus necesidades. El inconveniente de este procedimiento, es que el porcentaje de plaquetas obtenido de cada donante es muy reducido, por lo que se precisa varias unidades de buffy coat, procedentes de 5 donantes diferentes, para la elaboración de un pool de plaquetas apto para ser utilizado. Se trata de un proceso barato, rápido y eficaz, pero al depender de varias unidades para su empleo terapéutico, el riesgo de reacciones transfusionales y transmisión de agentes infecciosos se multiplica.^(2, 8, 9)

Para casos concretos, se promueve la donación de plaquetas mediante aféresis. El término *aféresis*, define el proceso de separación de los hemocomponentes celulares y solubles (hematíes, plaquetas y plasma) mediante el centrifugado de la sangre en sistema cerrado mediante una máquina de aféresis. En función de qué componentes estemos disgregando, encontramos *plasmaféresis* (extracción de plasma) y *plaquetoplasmaféresis* (extracción de plaquetas y plasma). Ambos procedimientos, comparten la devolución de los glóbulos rojos filtrados al donante, a través de ciclos de extracción y retorno, por ello, el tiempo de espera requerido entre donaciones es menor, concretamente de 14 días, a diferencia de la hemodonación estándar, que precisa dos meses de espera entre donaciones. De manera excepcional, las donaciones de plaquetas dirigidas para un paciente concreto, permiten un intervalo de espera de 48 horas.^(2, 8, 10)

En Castilla y León, se realiza aféresis multicomponente (plaquetas y plasma), en los puntos fijos de Burgos y Valladolid (Hospital Divino Vallés y CHEMCYL, respectivamente), en una media de 12-14 diarias.⁽¹¹⁾

Los criterios de selección de los donantes de aféresis son, además de los generales para donación de sangre (tener entre 18 y 65 años, peso superior a 50 kg, ausencia de

antecedentes de enfermedades transmisibles (VIH, VHB o C, sífilis, etc.)..., presentar acceso vascular favorable, recuento plaquetar superior a $150 \times 10^9/L$, ausencia de ingesta de AINEs en los últimos 5 días e intervalo entre donaciones superior a 14 días, salvo circunstancias excepcionales. ^(7, 12, 13)

El número y volumen de los componentes a extraer se determinará en función de las características del donante (sexo, peso y talla), que identificarán su volemia, y sus datos clínicos (hematocrito y plaquetas), para calcular el tiempo de duración de la donación, 40 minutos aproximadamente. El rendimiento de plaquetas obtenido en la donación es de $3,5 \times 10^{11}/L$, sin embargo, a criterio del hematólogo, podrá obtenerse doble producto en casos de desabastecimiento o donaciones dirigidas. Las plaquetas obtenidas, e inactivadas (proceso para eliminación de patógenos trasmisibles), se conservan en solución aditiva y en agitación a 22°C, máximo de 7 días, para ser distribuidas a los hospitales de la comunidad. ^(2, 8, 13)

A todos los donantes de aféresis, se les realiza en primera o segunda donación el tipaje HLA de clase I (loci A y B), con la finalidad de disponer de una base de datos lo más amplia posible de cara a proveer a los hospitales clientes de plaquetas compatibles para pacientes refractarios. Cuando se precisan plaquetas compatibles se citan donantes específicos, tipificados genéticamente y compatibles con el paciente. ^(7, 13, 14)

2. JUSTIFICACIÓN:

Pese a que la donación de componentes sanguíneos es una práctica que lleva realizándose mucho tiempo, las técnicas de análisis y obtención de los mismos, siguen actualizándose constantemente en búsqueda del método más eficiente para cubrir las necesidades de los pacientes.

Es importante describir y actualizar las nuevas aportaciones de la literatura científica y compararlas con los procedimientos empleados en nuestro sistema de salud, en este caso, el SaCyL (Sanidad de Castilla y León).

La refractariedad es un problema clínico relevante en pacientes politransfundidos, que consideramos infravalorado en la actualidad, pues depende del conocimiento por parte de los clínicos.

En este contexto, surge este trabajo de investigación, no solo con el fin de actualizar el tema, sino, como punto de partida accesible para los profesionales de la salud de habla castellana, puesto que las publicaciones son especialmente reducidas.

Desde un punto de vista teórico, esta complicación parece de sencilla solución, puesto que, únicamente implicaría invertir el proceso de actuación, adelantado el proceso de análisis de compatibilidad al de donación y suministro de unidades compatibles

Por otro lado, la recolección y suministro de plaquetas compatibles en CHEMCYL implica un trabajo constante de análisis y previsión de stocks para el abastecimiento de los hospitales de la comunidad, el cual, se ve alterado ante la aparición de los casos de refractariedad, por lo que, minimizar las complicaciones que supone resultaría del todo beneficioso.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Se establece la pregunta de investigación de la actual revisión, siguiendo para su formulación el modelo de pregunta PICO (P: Paciente/Problema, I: Intervención, C: Comparador y O: Outcome/Resultado) que se muestra en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Esquema PICO.

P	I	C	O
Pacientes transfundidos con previsión de politransfusión	Realización del tipaje HLA tras la primera transfusión	Realización del tipaje HLA tras la sospecha de refractariedad plaquetar	Evitar la refractariedad plaquetar

Por lo que se concluye la siguiente cuestión: ¿La realización del tipaje HLA tras la primera transfusión plaquetar en pacientes con previsión de politransfusión evitaría la refractariedad plaquetar frente a su realización una vez sospechada esta?

4. HIPOTESIS:

La provisión de plaquetas HLA compatibles a pacientes con previsión de politransfusión podría reducir el número de casos con refractariedad, sin embargo es una práctica muy laboriosa y costosa, por lo que, su ejecución no es eficiente, dada la baja incidencia de casos de refractariedad de base inmune.

5. OBJETIVOS:

- Objetivo general:
 - Analizar si la realización del tipaje HLA tras la primera transfusión plaquetar en pacientes con previsión de politransfusión evitaría la refractariedad plaquetar frente a su realización una vez sospechada esta.

- Objetivos específicos:
 - Definir qué es la refractariedad plaquetar y su situación actual.
 - Determinar cómo se produce la aloinmunización post-transfusional y qué antígenos la generan.
 - Describir en qué consiste el tipaje HLA y su implicación en la refractariedad plaquetar para la selección de donantes compatibles.
 - Resumir el proceso de donación de componentes sanguíneos por plaquetoplasmaféresis en Castilla y León.

6. MATERIAL Y MÉTODO:

6.1. Diseño:

Se ha realizado una revisión sistemática de diversos artículos de índole científica (poner los tipos de estudio identificados) relacionados con la tipificación genómica HLA y su implicación en la refractariedad plaquetar.

6.2. Búsqueda bibliográfica:

Se siguió una estrategia de búsqueda bibliográfica en tres bases de datos con diferente motor de búsqueda. Como metabuscador se seleccionó la Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), como base de datos específica se seleccionó PubMed y como base de datos de revisiones y práctica clínica basada en la evidencia se seleccionó Cochrane Library.

Se incluyeron los términos de búsqueda "Platelet Transfusion", "Histocompatibility Testing" y "Refractoriness" unidos por el operador booleano "AND" para obtener resultados relacionados con todos los aspectos de la pregunta de investigación. Dichos descriptores, fueron seleccionados mediante la inclusión de las palabras clave en la lista DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de la BVS y su proximidad con el término en cuestión. Debido a la ausencia de un descriptor apropiado para "Refractariedad plaquetar", se empleó "Refractoriness" como término libre en la búsqueda.

La estrategia de búsqueda fue ejecutada en inglés, traduciendo los DeCS a MeSH (Medical Subject Headings), puesto que esta lista presenta una actualización más reciente y la mayor parte de los estudios estaban publicados en este idioma. A continuación, se muestra la selección en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Palabras clave y Descriptores DeCS y MeSH.

Palabra Clave	Descriptor (DeCS)	Descriptor (MeSH)
Refractariedad plaquetar	Reacción a la Transfusión	Transfusion Reaction
Tipaje HLA	Prueba de Histocompatibilidad	Histocompatibility Testing
Aloinmunización	Isoantígenos	Isoantigens
Plaquetoplasmaféresis	Citaféresis	Cytapheresis
Transfusión plaquetar	Transfusión de plaquetas	Platelet Transfusion

Se aplicaron los filtros de idioma (inglés y castellano) y de periodo de publicación del artículo (publicación en los últimos 10 años).

Por último, se incluyeron artículos, relacionados con el contexto del tema y su situación actual, empleando el buscador Google Académico y las publicaciones del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

6.3. Estrategia de selección:

Tras ser descartados los artículos duplicados en el conjunto de bases de datos, se analizó por título y resumen su relación con los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la *Tabla 3*, y se excluyeron aquellos que no lo cumplían.

Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Estudios realizados o analizados en donantes o receptores humanos.	Estudios realizados o analizados en animales.
Estudios relacionados con la donación del componente plaquetar.	Estudios relacionados con la donación de todo tipo de componentes sanguíneos.
Estudios vinculados a la tipificación genómica HLA.	Estudios vinculados a otro tipo de prueba de histocompatibilidad.

6.4. Materiales utilizados:

Únicamente se emplearon programas y medios informáticos para la realización de la revisión sistemática.

6.5. Herramientas para la evaluación de evidencia:

Se determinó la calidad de los artículos seleccionados mediante su clasificación por niveles de evidencia y grado de recomendación del Instituto Joanna Briggs (JBI). (*Anexo I, II*)

Los artículos de carácter experimental presentaron un mayor nivel de evidencia que los de carácter descriptivo, mientras que, los artículos con mayor grado de recomendación fueron aquellos que presentaron mejor balance riesgo-beneficio en relación al efecto deseado, impacto de sus recursos y experiencia de los pacientes. (*Anexo III*)

7. RESULTADOS:

7.1. Artículos incluidos en la revisión:

Se obtuvieron 145 artículos mediante la búsqueda de descriptores en las tres bases bibliográficas (21 de la Biblioteca Virtual en Salud, 115 de PubMed y 9 de Cochrane Library), de los cuales, 21 eran registros o citas duplicadas, resultando 124 artículos únicos.

Posteriormente, se incluyeron los filtros de idioma (inglés o castellano) y fecha de publicación (últimos 10 años) en las bases de datos, excluyendo 85 artículos y resultando un total de 39 artículos cribados. De los 15 artículos disponibles para analizar, se excluyeron 4 de ellos a través de los criterios de inclusión y exclusión descritos en la *Tabla 3*, resultando un total de 11 estudios incluidos en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática. A continuación, se resume el proceso de selección de los artículos mediante el diagrama de flujo descrito en la *Figura 1*, elaborado a partir del propuesto por la declaración PRISMA. (*Anexo IV*)

El análisis cualitativo de los artículos finalmente seleccionados, se resume en mediante una tabla (*Anexo III*) que incluye el título y autor del estudio, su fecha de publicación, tipo de estudio y un breve resumen de las principales conclusiones, así como, el nivel de evidencia y grado de recomendación de cada uno de ellos, siguiendo la clasificación del Instituto Joanna Briggs. La mayoría de los estudios, presentaron un elevado nivel de evidencia, al tratarse de estudios experimentales, y un grado A de recomendación por su calidad y beneficios de los resultados.

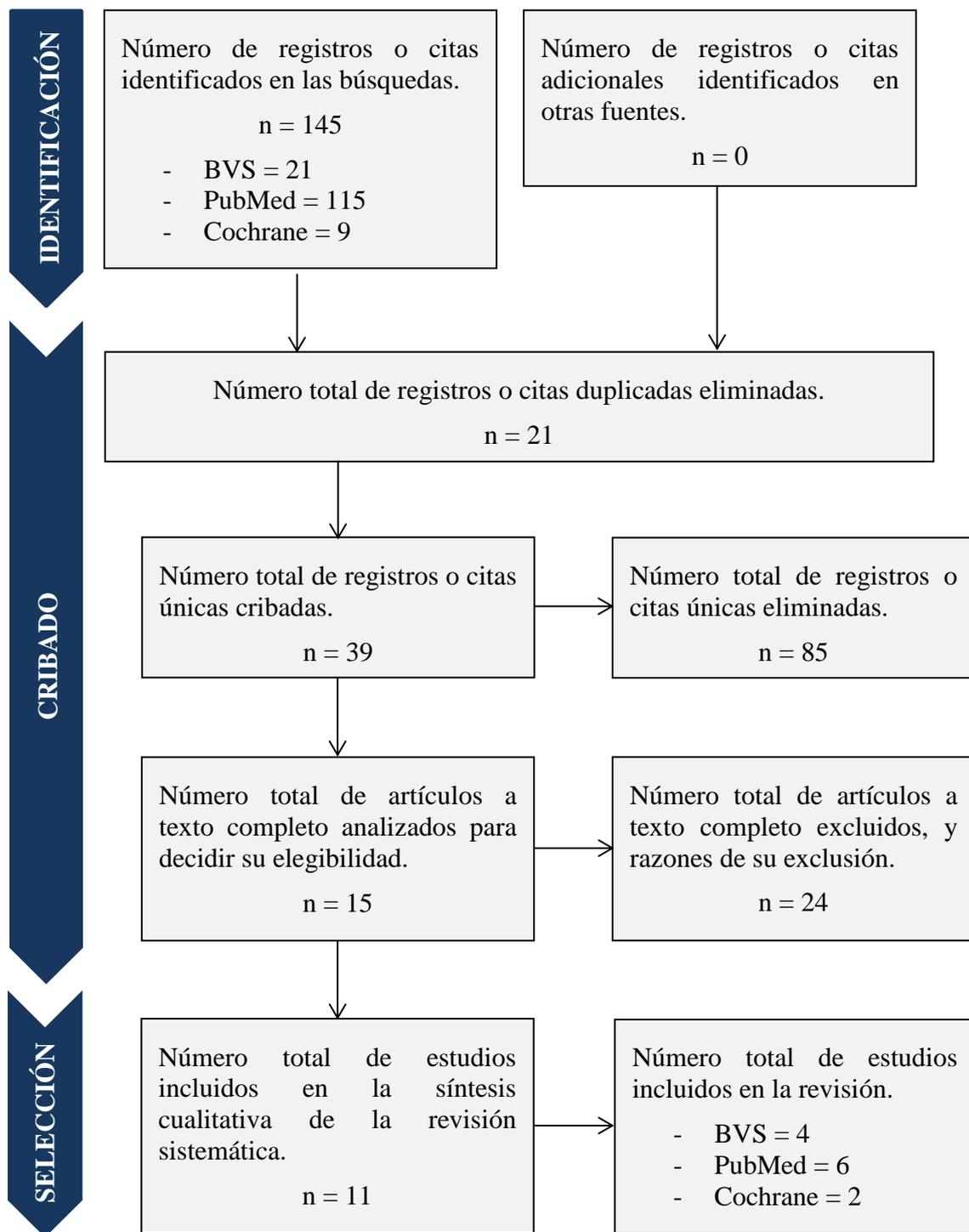


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los artículos. Elaboración propia.

7.2. Definición de refractariedad plaquetar:

La refractariedad plaquetar o plaquetaria, se define como la incapacidad repetida de alcanzar un recuento plaquetar óptimo tras varias transfusiones de donantes aleatorios. (15,16)

Para calcular los niveles de plaquetas circulantes, se emplean unas fórmulas u otras en función de qué parámetros se tomen como referencia. De manera generalizada, un recuento plaquetar apropiado oscila entre 150.000 - 450.000 plaquetas/ μ L, debiendo presentarse un incremento postransfusional cercano a 10.000 plaquetas/ μ L tras la transfusión de una dosis adecuada. (17)

El estado refractario, suele darse en pacientes trombopénicos, generalmente en el contexto de terapias mielosupresoras, como la quimioterapia o la radioterapia, que al destruir las células de la médula ósea, disminuyen el número de plaquetas en sangre. Estos pacientes, van a ser politrasfundidos de plaquetas y pueden desarrollar anticuerpos frente a los antígenos plaquetares, lo que los hace refractarios. (15, 17, 18)

Las principales fórmulas para la estimación de plaquetas circulantes son: (15,16)

- El **incremento post-transfusión** (PI): es la ecuación más simple debido a la falta de datos disponibles (número real de plaquetas transfundidas o superficie corporal del paciente). Un $PI > 10 \times 10^9/L$ pasadas 1-24 horas, es considerado como una transfusión exitosa. Es un buen indicador ante la sospecha de refractariedad, por lo que, es la fórmula más utilizada por los profesionales sanitarios en la práctica clínica.

$PI = \text{Recuento plaquetar postransfusional} - \text{Recuento plaquetar pretransfusional}$

- El **porcentaje de recuperación de plaquetas** (PPR o %R): emplea el volumen sanguíneo del paciente, en vez del área de superficie corporal, para normalizar el cálculo. Un recuento mayor al 30% a la hora o $>20\%$ a las 20-24 horas determina una transfusión exitosa.

$PPR = PI \times \text{Volumen sanguíneo total (L)} \times \text{Dosis de plaquetas transfundidas} \times 100\%$

- El **incremento del recuento corregido** (CCI): se calcula a partir del PI, la superficie corporal del paciente (m^2) y la dosis de plaquetas transfundidas. Un $ICC > 7,5 \times 10^9/L$ a 1 h y $> 4,5 \times 10^9/L$ a las 20-24 h se considera una transfusión

exitosa.

$$CCI = \frac{\text{Superficie corporal (m}^2\text{)* x Incremento observado (plaquetas/\mu\text{l})x 10}^{11}}{\text{Número de plaquetas trasfundidas}}$$

Pese a no haber un consenso en la literatura científica con respecto a qué formular utilizar, o cuales son los puntos de corte que identifican con exactitud una transfusión exitosa, el más utilizado por los laboratorios es el CCI. El estudio TRAP (Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets), define la refractariedad plaquetar como un CCI $< 5 \times 10^9/L$ tras 1 hora de la transfusión de plaquetas frescas y ABO compatibles, en dos ocasiones consecutivas. ⁽¹⁶⁾

Numerosos estudios han demostrado que las plaquetas precisan al menos 60 minutos para equilibrarse dentro de espacio intravascular, de ahí su cálculo pasada una hora de la transfusión. Sin embargo, la exactitud de esta medición puede resultar compleja desde un punto de vista logístico, por lo que, muchos realizan una estimación postransfusional del CCI a los 10 minutos y a los 60 minutos. ⁽¹⁵⁾

Una vez confirmado el estado refractario, el objetivo es identificar el origen inmunitario o no inmunitario de la refractariedad. La evaluación de la historia clínica del paciente, junto con un examen físico completo, suelen ser suficientes para identificar la comorbilidad del paciente. ⁽¹⁵⁾

7.3. Etiología de la refractariedad plaquetar:

Numerosos estudios han demostrado que las casusas no inmunes presentan una mayor prevalencia, independientemente de si utilizan componentes sanguíneos leucorreducidos o no. Estos estudios, exponen incidencias variables, unos del 44% del total de las transfusiones plaquetarias y otros del 28%, sin embargo, concuerdan en que aproximadamente el 80% de los casos fueron por causas no inmunes, respecto al 20% debido a causas inmunes. ^(15, 16, 18, 19)

Además, existen causas relativas a las características del producto que pueden provocar la refractariedad, como la dosis de plaquetas administrada, la técnica de extracción o el tiempo de almacenamiento, pero actualmente, no se tienen en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial debido a los numerosos controles y criterios de

calidad obligatorios para los centros de transfusión.⁽¹⁶⁾

Aunque no existe ningún criterio que permita diferenciar de forma inmediata el origen de la refractariedad, algunos estudios sugieren que los casos que presentan un incremento del recuento plaquetar muy bajo o nulo tras la primera hora de la transfusión, suelen deberse a factores inmunitarios, mientras que aquellos que generan esta ausencia de respuesta pasadas 18-24 horas, están relacionados con un consumo periféricos subyacente no inmunitario.^(16,17)

En el *Anexo V*, se muestra una estimación del incremento plaquetar postranfusal, a través del porcentaje de respuesta plaquetaria, que realizó el Hospital Nacional Kenyatta en su estudio de viabilidad *in vivo* de las plaquetas.⁽¹⁶⁾

7.3.1. Refractariedad plaquetar no inmunomediada:

La refractariedad plaquetar no inmune, es aquella producida por una patología subyacente del paciente. Se relaciona con una supervivencia plaquetaria más corta, reduciendo significativamente el tiempo de circulación de las plaquetas transfundidas.^(15,16)

Las principales causas de refractariedad no inmunomediada son: infección o sepsis, fiebre elevada, medicamentos (antibióticos (vancomicina), antifúngicos (anfotericina b), anticoagulantes (heparina), globulina antitrombocítica, interferones), consumo acelerado de plaquetas (coagulación intravascular diseminada (CID), anemia hemolítica, microangiopatía), hemorragia, enfermedad injerto contra huésped (EICH), enfermedad venooclusiva hepática y esplenomegalia.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

7.3.2. Refractariedad plaquetar inmunomediada:

Por otro lado, la refractariedad plaquetar inmunomediada, es causada por anticuerpos producidos por el paciente que reconocen un epítipo de las plaquetas transfundidas como extraños. Un epítipo, es la secuencia específica del antígeno que es reconocida por el sistema inmunitario, así como, el lugar de unión de los anticuerpos. Identificamos cuatro tipos de anticuerpos causantes del estado refractario: anticuerpos frente antígenos leucocitarios humanos (HLA), anticuerpos frente antígenos plaquetarios humanos

(HPA), anticuerpos frente antígenos ABO y anticuerpos inducidos por fármacos. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La principal causa de este tipo de refractariedad, es la producida por la aloinmunización de las inmunoglobulinas IgG contra antígenos HLA de clase I (A y B). Los anticuerpos anti-HLA surgen debido a una exposición previa a dichos antígenos por embarazos, trasplantes de órganos sólidos o transfusiones sanguíneas, aunque sean de componentes leucorreducidos. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A diferencia de la refractariedad no inmunomediada, tanto los factores del receptor como los del donante o el producto, influyen en el desarrollo de la aloinmunización HLA. ⁽¹⁶⁾

El estudio TRAP, identificó algunas características del paciente como factores clínicos asociados con mayor riesgo de refractariedad (fiebre superior a 38,4°C, número de transfusiones creciente, administración de heparina y hemorragia previa, antecedentes de al menos dos gestaciones o sexo masculino), mientras que, otras como la edad o altura del paciente, transfusiones previas, esplenectomía, administración de anfotericina, reacciones transfusionales e infección, fueron descartadas ante la ausencia de concordancia, aunque sí que afectaban a los niveles de plaquetas pasadas 18-24 h. ^(16, 20)

Debido a que la mayoría de pacientes afectados presentan trombocitopenia crónica o trastornos hematológicos complejos, algunos factores inmunitarios y no inmunitarios pueden combinarse resultado una etiología mixta. ⁽¹⁵⁾

7.4. Antígenos presentes en las plaquetas:

Las plaquetas presentan en su membrana superficial moléculas HLA de clase I, glicoproteínas específicas de las plaquetas y niveles muy bajos ABO. Los anticuerpos generados, pueden unirse a antígenos afines en las superficie de las plaquetas transfundidas eliminándolas de la circulación de paciente, evitando de ese modo el incremento del recuento plaquetar. ⁽¹⁵⁾

7.4.1. Sistema HLA:

El sistema HLA (*human leukocyte antigen*), son un grupo de proteínas de la superficie celular responsables de distinguir lo propio de lo ajeno dentro del sistema inmunitario

del organismo (sistema mayor de histocompatibilidad). Dichas proteínas, son altamente polimórficas e inmunogénicas, elevando el riesgo de aloinmunización postransfusional al 11% tras 1 embarazo, 32% tras 4 embarazos y 23% en transfusiones múltiples.⁽¹⁵⁾

Se distinguen moléculas HLA de clase I y de clase II. Las primeras, se encuentran presentes en la mayoría de células nucleadas del cuerpo humano, incluidas las plaquetas, mientras que las segundas se presentan únicamente en las células implicadas en la presentación de antígenos. A su vez, la clase I se subdivide en tres loci: HLA-A, HLA-B y HLA-C, los anticuerpos HLA-C no resultan relevantes dentro de la RP.⁽¹⁵⁾

Los estudios consultados demuestran que los pacientes sensibilizados presentan anticuerpos detectables tras 6-8 semanas del inicio de la transfusión, sin embargo, no se establece una relación directa entre el número de unidades transfundidas y el porcentaje de pacientes aloinmunizados. Además, no todos los anticuerpos anti-HLA son clínicamente significativos. El estudio TRAP, demostró que la incidencia de aloinmunización HLA era dos veces mayor que la incidencia de refractariedad plaquetar, ya que este tipo de anticuerpos solamente resultaba reactivos al enfrentarse con antígenos compatibles.^(16,20)

El Registro Internacional de Epítomos HLA (EpRegistry), es una base de datos que recoge los epítomos relevantes en la refractariedad plaquetar, mediante la verificación experimental de su concordancia con anticuerpos específicos. Los epítomos, se identifican mediante epletos individuales o pares de epletos emparejados. Los epletos se definen mediante secuencias de aminoácidos dentro residuos polimórficos de la superficie molecular del HLA. En 2014, se describieron 62 epítomos verificados con anticuerpos HLA-A,-B y -C, incluyendo 33 definidos por epletos emparejados con otras configuraciones de residuos. Aquellos epletos que aún no han sido verificados con anticuerpos concretos, se evalúan mediante la puntuación ElliPro (Ellipsoid and Protrusion) para predecir su potencial inmunogenicidad. En la actualidad, 70 de los 151 epletos no verificados presentan una puntuación tan baja que podrían considerarse epítomos incapaces de inducir anticuerpos específicos.⁽²¹⁾

Su última actualización (2018), incluye 72 epletos verificados con anticuerpos, ya sea como epletos individuales o emparejados con otras configuraciones de aminoácidos. Sin embargo, aún quedan muchos epletos sin verificar con anticuerpos específicos, así como

por clasificar como residuos no epítomos, es decir, que nunca formarán parte de ningún epítomo antigénico. En el *Anexo VI*, se exponen los 72 epletes verificados mediante su puntuación ElliPro y la lista de epletes compartidos por todos los alelos reactivos.⁽²¹⁾

Muchos anticuerpos reaccionan solo con los alelos HLA con los que comparten el mismo eplete, mientras que otros, reaccionan con un subgrupo de alelos HLA que comparten la misma configuración de aminoácidos adicional distinta con el alelo inmunizante. Por lo que, la coincidencia a nivel de epítomo, basado en la secuenciación de cadenas cortas de aminoácidos, lineales o discontinuas, de las moléculas HLA, puede resultar más relevante para determinar la compatibilidad paciente-donante y la predicción del efecto inmunogénico de los anticuerpos HLA específicos del donante. Este salto de compatibilidad estándar a una compatibilidad más eficiente, permitiría reducir el panel de donantes de aféresis tipificados por HLA.^(21,22)

Algunos autores, han comparado el origen étnico de los donantes compatibles con sus pacientes y concluyeron que entre los donantes, 6 de los 10 haplotipos más frecuentes era de origen caucásico, y 7 de 10 entre los pacientes; que el haplotipo más prevalente fue el HLAA*01; B*08 (presente 208 pacientes y 3877 donantes); y que pese a presentar una población de donantes predominantemente caucásica, sus pacientes refractarios eran mayoritariamente de origen mestizo con orígenes afroamericanos, por lo que, demostraron que era necesario albergar una población de donantes genéticamente diversa con tipificación HLA para garantizar el suministro de plaquetas compatibles a todos los donantes. Además, analizaron el recambio generacional que se producía entre su población de donantes, concluyendo que aproximadamente un 10% de los donantes dejaban de estar disponible cada año, por lo que, las conclusiones del estudio no solo incluía la necesidad de reclutar donantes pertenecientes a minorías étnicas, sino también a los ubicados entre los 18 y 35 años.⁽²³⁾

7.4.2. Sistema HPA:

Los antígenos HPA específicos de las plaquetas, son glicoproteínas polimórficas ubicadas membrana plaquetaria. La literatura establece que la frecuencia de aloinmunización por anticuerpos HPA entre un 2-20% de los casos, la mayoría de ellos en combinación con los anticuerpos HLA, aunque pueden presentarse de manera

aislada. ^(15,16)

El sistema HPA, presenta menor variabilidad antigénica que el HLA, lo cual explica que su implicación en la refractariedad sea menos frecuente. Sin embargo, los títulos altos de anticuerpos HPA resulta clínicamente tan relevante como el HLA, por lo que, garantizar su compatibilidad, también resulta beneficioso para el paciente. ^(15,16)

7.4.3. Sistema ABO:

La presencia de anticuerpos anti-A o anti-B, provoca un incremento plaquetar 20% menor si las plaquetas expresan estos antígenos. Pese a la variabilidad de los niveles de antígenos A y B expresados por pacientes, se han notificado casos de refractariedad en pacientes con títulos ABO elevados, por lo que, la transfusión de plaquetas ABO idénticas no es un requisito indispensable dentro de la refractariedad plaquetar, pero sí se asocia con mejores resultados en pacientes oncohematológicos. ^(15, 16)

7.4.4. Anticuerpos farmacodependientes:

La interacción de ciertos fármacos con las glicoproteínas de la membrana plaquetaria induce la formación de anticuerpos plaquetarios. Como consecuencia, se produce una trombocitopenia de sencillo diagnóstico y resolución, por ello, su relevancia en la refractariedad es mínima. Los fármacos asociados con este tipo de casos son: Abciximab, Carbamazepina, Ceftriaxona, Eptifibatida, Heparina, Oxaliplatino, Fenitoína, Piperacilina, Quinidina, Rifampicina, Sulfametoxazol, Tirofibán y Vancomicina. ⁽¹⁵⁾

7.5. Tratamiento de la refractariedad:

Durante muchos años, las transfusiones de plaquetas profilácticas han sido la estrategia de elección para prevenir y tratar los trastornos hemorrágicos de pacientes hematológicos, principalmente, de aquellos sometidos a trasplantes medulares o terapias mielotóxicas. Sin embargo, en pacientes aloinmunizados, no hay evidencia de que las transfusiones profilácticas sin compatibilidad estudiada resulten beneficiosas, ante esto, algunos estudios recientes, incluyen las transfusiones de plaquetas tratadas con ácido

como enfoque alternativo en pacientes trombocitopenicos. ^(16,17)

Ensayos recientes, cuestionan las recomendaciones habituales de realizar transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes con recuentos inferiores al $10 \times 10^9/L$, no solo porque su efectividad presenta gran variabilidad en función del diagnóstico de base, sino porque, el riesgo de sensibilización frente antígenos desconocidos resulta muy elevado. Pese a que las transfusiones de donantes aleatorios, en una hemorragia activa, pueden reducir la gravedad de la hemorragia, son necesarias grandes dosis o infusiones continuas de plaquetas para lograrlo. Por ello, se emplean enfoques alternativos como transfusiones masivas de plaquetas idénticas ABO, inmunoglobulina intravenosa e intercambio de plasma que resultan menos exitosas. De modo que, el primer paso tras identificar una refractariedad plaquetar es identificar su etiología. ⁽¹⁶⁾

El tratamiento de pacientes con refractariedad plaquetar no inmune, se centra en el tratamiento de la enfermedad subyacente. Mientras tanto, la indicación es continuar con un soporte plaquetario profiláctico diario, pero actualmente, no hay consenso respecto al beneficio de esta estrategia, por ello, la supresión de esta práctica para agilizar el proceso de detección de signos hemorrágicos, se está convirtiendo en una nueva corriente. En estos casos, la administración de inmunoglobulinas es ineficaz, por lo que se pueden emplear fármacos como el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico para reducir la hemorragia en pacientes con trombocitopenia grave. ⁽¹⁶⁾

En los casos en los que queda descartada la refractariedad no inmune, una vez diagnosticado el estado refractario mediante la fórmula pertinente y determinada la necesidad clínica de una transfusión plaquetaria, lo ideal es comenzar el proceso de búsqueda de plaquetas compatibles con el paciente. ⁽¹⁶⁾

7.6. Pruebas de detección e identificación de anticuerpos:

7.6.1. Prueba cruzada de plaquetas:

Es la estrategia más rápida y sencilla de encontrar plaquetas compatibles. Se incuba un panel de plaquetas del donante con el suero o plasma del paciente ABO compatible, donde los anticuerpos anti-HLA o anti-HPA se unirán a las plaquetas evidenciando su presencia mediante indicadores recubiertos con antiinmunoglobulina G

(enzimoinmunoanálisis de adsorción, ELISA). De este modo, se pueden obtener unidades de plaquetas compatibles frente a cualquier aloanticuerpo potencialmente reactivo frente a los antígenos plaquetarios, no solo los HLA, en las primera 24 horas sin la necesidad tipificar al receptor, identificar sus anticuerpos o disponer de un amplio panel de donantes tipificados. Lo cual, se traduce en mayor stock disponible y menores costes a corto plazo.^(15, 19)

Este método, resulta difícil de aplicar en pacientes altamente inmunizados, ya que dificulta la búsqueda de suficientes plaquetas compatibles. Además, este tipo de compatibilidad no cubre el riesgo de aloinmunización frente futuras transfusiones, ya que no evita la sensibilización frente antígenos HLA no coincidentes. De modo que, lo ideal para tratar la refractariedad en pacientes con previsión de politransfusión es la identificación de donantes cuyos antígenos HLA A y B coincidan con los del paciente.⁽¹⁵⁾

7.6.2. Tipaje HLA:

Actualmente, el manejo de la refractariedad se basa en el suministro de plaquetas HLA compatibles a través de la selección de plaquetas negativas para los antígenos HLA correspondientes a los anticuerpos HLA identificados. No obstante, los estudios clínicos aún no han podido demostrar cuál de las diferentes técnicas de selección de plaquetas ofrece mejores resultados. El objetivo principal, es reducir lo máximo posible el número de discrepancias a nivel de antígeno HLA entre el paciente y el donante en los loci HLA-A y HLA-B, sin embargo, el suministro de plaquetas compatibles precisa tipificar el HLA del paciente antes de iniciar la búsqueda.⁽²²⁾

La estrategia a seguir para la tipificación de pacientes nuevos, comienza por la confirmación de la presencia de anticuerpos HLA o HPA.⁽¹⁵⁾

Antiguamente, la identificación de anticuerpos HLA se realizaba mediante ensayos de linfocitotoxicidad, en los cuales se incubaba el suero del receptor con linfocitos de posibles donantes. En el momento que se produjera una lisis mediada por el complemento, debido a la unión del anticuerpo, se concluía la incompatibilidad. Esta determinación, se realizaba en donantes previamente fenotipados HLA pertenecientes al grupo étnico regional correspondiente al paciente y en función del porcentaje de reactividad del panel, se escogía uno u otro donante.⁽¹⁵⁾

Actualmente, el método habitual para la detección de los anticuerpos HLA, es el inmunoensayo en fase sólida, el cual, utiliza perlas recubiertas con antígenos HLA individuales para detectar la unión del anticuerpo. Esta reacción, se expone mediante tinción con globulina humana marcada con fluorescencia, que permite establecer la intensidad fluorescente media (MFI) en función de la fuerza o cantidad de unión del anticuerpo. La lista de especificidades de anticuerpos, con sus respectivos MFI, se incluye en la plataforma Luminex para la caracterización de dichos anticuerpos mediante citometría de flujo, micromatrices o inmunoensayos ligados a enzimas.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

De modo que, los ensayos de antígeno único permiten identificar especificidades de anticuerpos HLA indistinguibles hasta el momento mediante ensayos citotóxicos.⁽²²⁾

Esta estrategia, es muy laboriosa y precisa una base de datos de donantes de aféresis HLA tipificados muy amplia, pese a establecer la compatibilidad a nivel del antígeno, no hay garantía de establecer una compatibilidad completa, especialmente si se trata de anticuerpos HLA multiespecíficos o con tipo de HLA poco común. Aunque, en la práctica clínica lo idóneo sería transfundir plaquetas de aféresis ABO compatibles, es posible que las plaquetas con mayor compatibilidad sean de un producto ABO incompatible, por lo que, habría que valorar qué desajustes se considerarían más aceptables en función de la especificidad del anticuerpo, la coincidencia de epítomos y los grupos de reacción cruzada.⁽²³⁾

Posteriormente, números estudios han demostrado que los anticuerpos HLA con moderados o débiles valores FMI, los cuales no son identificables mediante ensayo linfocitotóxico, no se asocian con la refractariedad plaquetar, de modo que pueden quedar excluidas unidades que sí que estarían disponibles. Un estudio retrospectivo, identificó aloanticuerpos anti-HLA en el 63% de los sujetos transfundidos sanos sin presencia de eventos de inmunización.⁽¹⁸⁾

Antes esto, los laboratorios se vieron obligados a establecer un umbral de FMI correspondiente a anticuerpos positivos y clínicamente significativos, el cual varía entre 500-6000. De modo que, en casos de refractariedad plaquetar en los que no se dispone de datos de tipificación HLA del paciente, pruebas cruzadas o análisis de epítomos, se pueden buscar las plaquetas más compatibles estratificando los anticuerpos mediante los niveles de FMI y seleccionando al donante con el FMI más bajo que contuviese el

antígeno correspondiente.^(15, 18, 24)

Como los epítomos, ahora se pueden definir estructuralmente mediante epletos (tripletes de aminoácidos), los algoritmos informáticos, son capaces de predecir el nivel de compatibilidad HLA mediante la tipificación a nivel alélico. El “HLAMatchmaker” identifica las secuencias lineales de tripletes de residuos de aminoácidos ubicadas en las posiciones de unión de los aloanticuerpos de las moléculas HLA y predice la compatibilidad. Sin embargo, no todas las especificidades de anticuerpos poseen tripletes correspondientes, ante esto, se propone la nueva versión del HLAMatchmaker que identifica los epítomos creados por el plegamiento de la molécula en su estructura 3D, teniendo en cuenta, los sitios de contacto críticos formados por secuencias de aminoácidos no lineales, discriminando aún más los puntos de compatibilidad.⁽¹⁷⁾

El primer ensayo aleatorizado que comparó las transfusiones de plaquetas con epítomo compatible (*HLA Epitope–Matched, HEM*) frente a las plaquetas con compatibilidad antígeno estándar (*HLA Standard antigen–Matched, HSM*) en pacientes trombopénicos aloinmunizados, determinó que el enfoque HEM no fue inferior al HSM tradicional, ni precisaba intervalos entre transfusiones más prolongados, ni generaba mayor reducción del sangrado.^(22,25)

Para calcularlo, estableció una correlación entre el número de discrepancias de epítomos HLA y el incremento del recuento plaquetar posterior. Los incrementos de plaquetas adecuados, presentaron una media de 3,2 discrepancias de epítomos, en comparación con las 5,5 que presentaron las inadecuadas, concluyendo que, por cada discrepancia adicional de un epítomo, disminuía un 15% la probabilidad de obtener un recuento postranfusión apropiado.^(22,25)

También, reconoció el beneficio que ofrece el programa HLAMatchmaker para establecer una coincidencia a nivel de epítomo, lineal o discontinua, frente a la compatibilidad tradicional, al permitir una compatibilidad más eficiente y precisa para pacientes altamente sensibilizados, debido a que hay muy pocas garantías de encontrar una coincidencia completa a niveles de antígeno, especialmente en anticuerpos HLA multiespecíficos o HLA raros, lo cual, requiere mayores costes y recursos, además de, necesitar mantener un panel de donantes de aféresis tipificados HLA más amplio.^(22,25)

Demostró que plaquetas HEM disponibles para pacientes sensibilizados, hubieran sido

descartadas por el método HSM, de modo que, permite ampliar el número de unidades de plaquetas viables, aumentando la disponibilidad sin ampliar el panel de donantes HLA tipificados. ^(22, 25)

Por último, identificó tendencias en las reacciones de aloinmunización, demostrando que los anticuerpos HLA se dirigían con mayor frecuencia de los antígenos del locus HLA-B en comparación con los HLA-A y -C (-A y -B son los únicos anticuerpos clínicamente relevantes), y que ciertos epletos se presentaban con mayor frecuencia en pacientes altamente sensibilizados, en epitopos concretos. ^(16,22)

De modo que, para tratar este tipo de refractariedad a través del tipaje HLA, es necesario disponer de plaquetas compatibles con el antígeno correspondiente, lo cual, requiere una gran reserva de donantes de plaquetas tipados y pese a ello, no se garantiza una compatibilidad total. ^(15, 16, 22)

Por lo que, en la práctica clínica, lo ideal es llevar a cabo una estrategia mixta de compatibilidad HLA y evitación de anticuerpos, administrando unidades lo más compatibles posibles, decidiendo qué anticuerpos respetar y cuáles no, mientras se realiza el estudio genotípico, la búsqueda y donación del donante correspondiente mediante aféresis. ^(15,22)

7.6.3. Otros métodos:

Existen estrategias alternativas para lograr el incremento del recuento plaquetar en pacientes en estado crítico, como la transfusión de plaquetas dirigidas procedentes de familiares, donde las plaquetas presentan mayor nivel de compatibilidad que las procedentes de un donante aleatorio. Sin embargo, el paciente podrá sensibilizarse igualmente en menor medida frente algún antígeno HLA desconocido, dificultando la búsqueda de unidades compatibles en un futuro. ⁽¹⁵⁾

Por último, se encuentra la técnica de adsorción *in vivo*, que se basa en transfundir en repetidas ocasiones unidades positivas en el antígeno frente al cual el paciente presenta mayores anticuerpos hasta agotar dicho anticuerpo, sin embargo, esta técnica está prácticamente en desuso. ⁽¹⁵⁾

8. DISCUSIÓN:

La refractariedad plaquetar, presenta una prevalencia de aproximadamente el 30% de las transfusiones plaquetarias, siendo el 80% de ellas producidas por la presencia de Ac anti-HLA clase I. Los Ac anti-HPA son menos inmunogénicos, representando <2% de los casos, valor que se eleva a un 20% en aquellos que previamente presentaron Ac anti-HLA, por lo que, la realización del tipaje HLA es prioritario en el manejo de la refractariedad. (3, 5, 7, 15, 16, 18)

De todos los antígenos presentados en la superficie plaquetaria, los Ag HLA de clase I son los que se tienen en cuenta para establecer la compatibilidad en pacientes refractarios, al ser el grupo más prevalente, inmonogénico y polimórfico en la superficie de membrana. El complejo mayor de histocompatibilidad, contiene más de 200 genes y dentro de los diferentes loci se han identificado cientos de variantes específicas para cada uno de ellos, por lo que, las células del organismo pueden presentar de 100.000 a 300.000 moléculas HLA en su superficie y en la práctica es imposible encontrar una compatibilidad total del sistema HLA. (6, 15)

La compatibilidad del sistema ABO, solo se tiene en cuenta para establecer el diagnóstico inicial, puesto que, al expresarse de forma muy reducida en la superficie de las plaquetas, resulta irrelevante de para establecer la compatibilidad. (15, 16)

La transfusión de plaquetas profilácticas es una práctica totalmente erradicada, ya que retrasa la identificación de signos hemorrágicos, aumenta la sensibilización frente antígenos extraños y no presenta evidencia de efectividad en pacientes aloinmunizados. (16, 17, 18)

El CHEMCYL, al disponer de un amplio panel de donantes HLA tipados, no sigue una estrategia de manejo de la refractariedad mixta (prueba cruzada negativa más búsqueda de donantes HLA compatibles), sino que, establece la compatibilidad plaquetaria a nivel de antígenos HLA, no por epítomos, ni epletos, y sin tener en cuenta la compatibilidad del sistema ABO, puesto que, garantizar la compatibilidad HLA de clase I (loci A y B) es suficiente para revertir la refractariedad plaquetar, dada su prevalencia, y establecer una compatibilidad donante-receptor de los sistemas HLA, HPA y ABO resulta imposible en la práctica. (8, 11, 14)

El algoritmo que se muestra en el *Anexo VII*, identifica un ejemplo de diagnóstico y tratamiento desarrollado ante un paciente refractario, similar al modelo seguido en el CHEMCYL, para la obtención de plaquetas compatibles. ⁽¹⁾

El proceso de obtención de componentes sanguíneos para pacientes con RP comienza con su diagnóstico. Tras la valoración clínica, presencia de diátesis hemorrágica, y del recuento plaquetar bajo (CCI), el hematólogo clínico realiza una petición de estudio de refractariedad al servicio de trasfusión hospitalario, que a su vez la remite, CHEMCYL, donde comienza el proceso de determinación de anticuerpos antiplaquetares (HLA clase I y HPA) en una muestra de suero del paciente. ^(8, 14)

El estudio de RP en pacientes, se realiza en el laboratorio de Inmunohematología del CHEMCYL (detección de anticuerpos anti-HLA clase I mediante un cribado de anticuerpos HLA citotóxicos y determinación de anticuerpos específicos HPA (ambas técnicas en Luminex), mediante inmunoensayo cualitativo (Pak LxTM), que tras la fase de cribado de anticuerpos antiplaquetas IgG, realiza una determinación específica frente a los loci que están dirigidos los HLA de clase I (A y B). ^(9, 11, 14)

Si se confirma el diagnóstico, previa información del resultado al servicio de trasfusión hospitalario y al área de distribución del CHEMCYL, se provee al centro peticionario de plaquetas compatibles para el paciente. ^(9,11)

Para ello, se realiza la determinación del genotipo del paciente, que puede aportarlo el hospital si está tipado con anterioridad o se estudia mediante Kits Lifecodes de tipificación HLA, que determinan los alelos HLA presentes en una muestra amplificada por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). ^(9, 11, 14)

A continuación, se incluyen en una base de datos de donantes genotipados para ambos antígenos (HLA y HPA) y selecciona aquellos que sean negativos para dichos anticuerpos, estableciendo de tal modo la compatibilidad. Puede darse el caso, de disponer en ese momento de unidades de plaquetas compatibles en el stock del centro, sin embargo, lo habitual es citar al donante compatible para donación por plaquetoplasmaféresis, concluyendo de tal modo el proceso de donación dirigida en 72 horas. ^(9, 11, 14)

Según las estadísticas de la Memoria de Actividad del CHEMCYL, en 2022 se realizaron 2.429 aféresis de plaquetas, de las que se obtuvieron 2.385 unidades de

plaquetas inactivadas válidas. En ese año, el CHEMCYL recibió 22 estudios de refractariedad plaquetar procedentes de los hospitales de la comunidad, de los cuales, solo 4 estudios resultaron positivos, es decir, que se evidenció la presencia de anticuerpos HLA de clase I en el paciente. En total, se distribuyeron 31 unidades de plaquetas compatibles procedentes de aféresis dirigidas a esos pacientes, el resto de unidades suministradas (2.354) se obtuvieron de aféresis de donantes aleatorios. Mediante donación de sangre total, en 2022, se obtuvieron 12.852 pool de plaquetas inactivados.⁽¹¹⁾

De modo que, realizar el estudio diagnóstico, tipaje y de compatibilidad en todos los pacientes susceptibles de recibir numerosas transfusiones de plaquetas, no es una estrategia eficaz, no solo por los costes del proceso, sino, porque la incidencia de aloinmunización y presencia de Ac anti.HLA en pacientes politransfundidos es más del doble que la de pacientes que finalmente presenta refractariedad plaquetar^(1, 15, 16)

Finalmente, pese a que la compatibilidad HEM no resulta clínicamente inferior a la HFM, actualmente, la sustitución de una técnica por otra no resulta eficiente ni para los pacientes, ni para el sistema de salud, dada la variabilidad étnica de los antígenos HLA, su reducida verificación experimental actual y la baja prevalencia de la patología.^(1,11, 22)

8.1. Limitaciones:

Respecto a las limitaciones de la revisión sistemática, cabe destacar la escasez de literatura científica actualizada y de libre acceso respecto al tema en cuestión y la ausencia de resultados en castellano, resultando en su totalidad descritos en lengua inglesa. Además, cabe destacar la complejidad del tema, al tratarse de una patología inmunohematológica desconocida entre el grueso de los profesionales sanitarios.

Se trata, además, de un procedimiento que requiere muchos recursos humanos y materiales, que a su vez, presenta muy baja prevalencia. Los nuevos avances tecnológicos en análisis genómico proponen nuevas estrategias de manejo de la patología que se encuentran actualmente en desarrollo, y requerirá estudios adicionales en la población.

8.2. Fortalezas:

Respecto a las fortalezas, destacar la rigurosidad de la revisión llevada a cabo, adecuada la metodología pertinente, el carácter novedoso del tema, el elevado nivel de evidencia de los artículos seleccionados y su correcta adecuación a los objetivos planteados.

8.3. Implicaciones en la práctica clínica:

Aumentar el conocimiento de los profesionales sanitarios respecto a esta complicación, con el fin de acelerar su diagnóstico y reducir el número de transfusiones de plaquetas ineficaces.

Exponer la evidencia de las nuevas técnicas de análisis genético para actualizar el manejo de la refractariedad.

Poner en valor las tareas de análisis y donación realizadas en el CHEMCYL, reconociendo la importancia de las donaciones por aféresis, tanto para el suministro de recursos como para la población donante.

8.4. Futuras líneas de investigación:

Aumentar el número de estudios retrospectivos de los pacientes refractarios con el fin de identificar factores de riesgo o características comunes que faciliten su diagnóstico y diferenciación de los casos no inmunitarios.

Analizar el aumento de estudios de compatibilidad HLA exitosos, de los laboratorios que emplean técnicas de análisis por epitopos o epletos, para identificar si resultaría beneficioso para el sistema de salud sustituir las actuales realizadas por antígenos.

Fomentar el análisis e identificación de los epletos relevantes en la refractariedad plaquetar y la verificación experimental de sus anticuerpos correspondientes, para focalizar y facilitar la búsqueda de antígenos refractarios y donantes compatibles.

Realizar un análisis epidemiológico de los pacientes refractarios de Castilla y León para identificar si hay etnias especialmente afectadas, los principales anticuerpos refractarios y si la donación dirigida por etnias aumentaría el número de unidades compatibles.

9. CONCLUSIONES:

- La realización del tipaje HLA previo a la transfusión evitaría los estados refractarios en la práctica clínica al identificar unidades de plaquetas compatibles con dichos antígenos, al resultar los más prevalentes en dicha patología, sin embargo, no todos los anticuerpos anti-HLA son clínicamente significativos, además de que existen otros tipos de antígenos susceptibles de causar la refractariedad por lo que es imposible reducir al 100% el riesgo de aloinmunización.
- En la actualidad, la RP se define como la ausencia del incremento plaquetar esperado tras dos transfusiones consecutivas de plaquetas ABO compatibles y frescas, y para diagnosticarla se emplea principalmente el incremento del recuento corregido (CCI) y la identificación de Ac frente a antígenos plaquetares en el paciente. Se trata de una patología de baja prevalencia y sus causas de base inmunitarias son poco conocidas entre los profesionales sanitarios, lo que origina el retraso en el diagnóstico.
- La aloinmunización post-transfusional consiste en la producción de anticuerpos contra antígenos plaquetarios extraños causado por transfusiones de plaquetas no compatibles y, con menos frecuencia, en mujeres por un embarazo previo. Los antígenos presentes en la superficie de las plaquetas susceptibles de producirla son los HLA, los HPA, los del sistema ABO y los generados por algunos fármacos. Los anticuerpos clínicamente significativos en la RP, son los Ac anti-HLA de clase I (loci A y B).
- El tipaje HLA, es la prueba de histocompatibilidad que permite identificar los alelos de HLA de clase I y II del paciente y los donantes de plaquetas por aféresis (Luminex), con el fin de suministrar plaquetas compatibles seleccionando aquellas con el menor número de discrepancias entre antígenos HLA posibles. Es la estrategia de elección para el manejo de la RP, ya que evita la sensibilización frente nuevos antígenos y garantiza el incremento del recuento plaquetar, sin embargo, es un proceso costoso y laborioso que precisa de un gran panel de donantes tipados.

- La trasfusión de plaquetas HLA compatibles en pacientes con previsión de politrasfusión, no es costo eficaz, dada la gran cantidad de recursos que precisa, que no todos los anticuerpos anti-HLA son clínicamente significativos, que existen otros tipos de antígenos susceptibles de causar la refractariedad (bien es cierto que menos frecuentes) y que es imposible reducir al 100% el riesgo de aloinmunización, dada la complejidad del sistema HLA.
- El CHEMCYL, obtiene unidades de plaquetas mediante plaquetoplasmaferesis procedentes de donantes aleatorios y de donantes seleccionados por su compatibilidad (donación dirigida). El proceso de donación, realizado únicamente en Valladolid y Burgos, precisa recuentos plaquetares óptimos, intervalos entre donaciones menores que las donaciones de sangre total y periodos de extracción más prolongados debido a los ciclos de extracción y retorno que realiza, sin embargo, esta técnica reduce el riesgo de reacciones transfusionales y transmisión de agentes infecciosos al facilitar unidades procedentes de donantes únicos.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Muñiz-Díaz E, Martínez C, Madoz P. Refractoriedad a las transfusiones de plaquetas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2003 [citado el 20 de mayo de 2024]; 120(14):544–9. doi: 10.1016/S0025-7753(03)73768-3
2. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE núm. 225 (Martes 20 septiembre 2005)
3. Prodger CF, Rampotas A, Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusion: Alloimmunization and refractoriness. *Semin Hematol* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024]; 57(2):92–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2019.10.001
4. Alvarez YT, Bustaba SA, Viguera R, Motas IM, Mediaceja VW. El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Unirioja.es*. [Internet]. 2018 [citado el 20 de mayo de 2024]; 13(1): 53-57. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7318076>
5. Rojas SA, Noda GS, Hernández AB. Refractoriedad plaquetaria: acercamiento al diagnóstico. *Revista Cubana Hematol, Immunol y Hemoterapia* [Internet]. 2017 [citado el 20 de mayo de 2024]; 33 (4): 4-14. Recuperado a partir de: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/519/531>
6. Garavito C, Iglesias G, Egea A, Jaraquemada E, Martínez D, Egea P, et al. Una aproximación al significado biológico del polimorfismo del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. El modelo de la asociación HLA y ARJ. *Redalyc.org*. [Internet]. 2002 [citado el 20 de mayo de 2024]; 16 (1): 53-72. Recuperado a partir de: <https://www.redalyc.org/pdf/817/81701607.pdf>
7. Gasca AC, Vera NG. Evaluación y manejo de la refractoriedad plaquetaria: una propuesta. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024]; 13(1):7–14. doi: <https://dx.doi.org/10.35366/95494>
8. González MI, Yáñez M, Monsalve F. PR-DON-03 Extracción de sangre o

- aféresis, gestión de donaciones, muestras y documentación (Ed. 4, Rev. 7). Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León; 2023. p. 20.
9. Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Catálogo de Productos y Servicios. Centrodehemoterapiacyl.es. [Internet]. 2023 [citado el 20 de mayo de 2024]; 25 (1): 1-6. Recuperado a partir de: <https://www.centrodehemoterapiacyl.es/wp-content/uploads/2023/11/CS-DIR-01-Catalogo-de-Productos-y-Servicios-Ed.-25.pdf>
 10. Mendoza LL, Saldaña LR, Suaste ML, Rodríguez LC. Plaquetaria A. Aféresis plaquetaria. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica [Internet]. 2007 [citado el 20 de mayo de 2024]; 15 (3) 89-93. Recuperado a partir de: https://cursa.ihmc.us/rid=1377370822041_733649979_52947/DEFINICI%C3%93N.pdf
 11. Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Memorias de Actividad 2022. Centrodehemoterapiacyl.es. [Internet]. 2023 [citado el 20 de mayo de 2024]; 1 (1): 1-105. Recuperado a partir de: https://transparencia.centrodehemoterapiacyl.es/wp-content/uploads/2023/06/Memoria_Actividad_Fundacion_Hemoterapia_2022.pdf
 12. González MI, Monsalve F. PR-DON-02 Selección del donante (Ed. 4, Rev. 13). Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León; 2023. p. 58.
 13. González MI, Monsalve F. PR-DON-04 Selección de donantes de aféresis y programación de las aféresis (Ed. 1, Rev. 13). Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León; 2022. p. 11.
 14. González MI, Monsalve F. PR-LRE-10 Determinación de anticuerpos anti-HPA y anti-HLA clases I y II (Ed. 3, Rev. 3). Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León; 2022. p. 28.
 15. Cohn CS. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024]; 2020(1):527–32. doi: 10.1182/hematology.2020000137
 16. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness –

- practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 [citado el 20 de mayo de 2024]; 171(3):297–305. doi: 10.1111/bjh.13597
17. Thuku NW, Shikuku K, Mbugua A. Determination in vivo viability of a transfused platelet product by corrected count increment and percentage platelet response. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017 [citado el 20 de mayo de 2024]; 27(226). doi: 10.11604/pamj.2017.27.226.12116
18. Pedini P, Hubert L, Baudey J-B, Etienne J-M, Basire A, Vey N, et al. Comparison of HLA antibody identification methods for the selection of platelet products for HLA-mediated platelet refractory patients. *HLA* [Internet]. 2024 [citado el 20 de mayo de 2024]; 103(1). doi: 10.1111/tan.15276
19. Juskewitch JE, Zuccarelli MD, Clymer KK, Wakefield LL, Kreuter JD, Gandhi MJ. Prozone rates in the solid-phase platelet crossmatch assay and correlation with class I HLA antibody levels. *Transfusion* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024]; 61 (11): 3236-3246. Recuperado a partir de: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-34523730>
20. Nickel RS, Horan JT, Abraham A, Qayed M, Haight A, Ngwube A, et al. Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024]; 189(1):162–70. doi: 10.1111/bjh.16298
21. Duquesnoy RJ, Marrari M, Marroquim MS, Borges AG, da Mata Sousa LCD, Socorro A, et al. Second update of the international registry of HLA epitopes. I. the HLA-ABC Epitope database. *Hum Immunol* [Internet]. 2019 [citado el 20 de mayo de 2024]; 80(2):103–106. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2018.11.007>
22. Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, Kallon D, Gilbertson AZ, Pigden C, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover randomized trial. *Blood* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024]; 137(3):310–22. doi: 10.1182/blood.2020007199

23. Kreuger AL, Haasnoot GW, Somers JAE, Tomson B, van der Bon JG, van Kraaij MGJ, et al. Ensuring HLA-matched platelet support requires an ethnic diverse donor population. *Transfusion* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024]; 60(5):940–6. doi: 10.1111/trf.15728
24. Senanayake SD, Morawakage L, Thilakarathne Y. Management of platelet refractoriness in an acute myeloid leukemia (AML) patient in a resource limited setting. *Cochranelibrary.com* [Internet]. 2022 [citado el 20 de mayo de 2024]; 115(1):377. Recuperado a partir de: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02491945/full>
25. Marsh J, Pankhurst L, Kallon D, Brown C, Gilbertson A, Pigden C, et al. Randomised, non-inferiority trial of HLA epitope matched platelet transfusions for alloimmunised patients with myeloid bone marrow disorders. *Cochranelibrary.com*. [Internet]. 20218 [citado el 20 de mayo de 2024]; 181 (1): 33. Recuperado a partir de: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01628594/full>
26. Niveles-de-evidencia-JBI.pdf [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://ebevidencia.com/wp-content/uploads/2015/06/Niveles-de-evidencia-JBI.pdf>
27. Grados-de-recomendacion-JBI.pdf [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://ebevidencia.com/wp-content/uploads/2015/06/Grados-de-recomendacion-JBI.pdf>
28. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 [citado el 20 de mayo de 2024]; 135(11):507–11. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015

11. ANEXOS:

Anexo I: Tabla de los Niveles de Evidencia del JBI. ⁽²⁶⁾

NIVELES DE EVIDENCIA DE EFICACIA DEL JBI	
Nivel 1: Diseños Experimentales	<p>1.a: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA)</p> <p>1.b: Revisión sistemática de ECA y otros diseños de estudio</p> <p>1.c – ECA</p> <p>1.d – Pseudo-ECA</p>
Nivel 2: Diseños Cuasiexperimentales	<p>2.a – Revisión sistemática de estudios cuasi-experimentales</p> <p>2.b: Revisión sistemática de diseños de estudios cuasiexperimentales y otros de nivel inferior</p> <p>2.c – Estudio controlado prospectivo cuasi-experimental</p> <p>2.d – Pre-test – post-test o estudio de grupo de control histórico/retrospectivo</p>
Nivel 3: Diseños Observacionales-Analíticos	<p>3.a – Revisión sistemática de estudios de cohortes comparables</p> <p>3.b: Revisión sistemática de cohortes comparables y otros diseños de estudios inferiores</p> <p>3.c – Estudio de cohorte con grupo control</p> <p>3.d – Estudio de casos y controles</p> <p>3.e – Estudio observacional sin grupo control</p>
Nivel 4: Estudios Observacionales-Descriptivos	<p>4.a – Revisión sistemática de estudios descriptivos</p> <p>4.b – Estudio transversal</p> <p>4.c – Serie de casos</p> <p>4.d – Estudio de caso</p>
Nivel 5: Opinión de expertos e investigación de banco	<p>5.a – Revisión sistemática de la opinión de expertos</p> <p>5.b – Consenso de expertos</p> <p>5.c – Banco de investigación/opinión de un solo experto</p>

Anexo II: Tabla de los Grados de Recomendación del JBI. ⁽²⁷⁾

GRADO A	GRADO B
<p>Recomendación “fuerte”:</p> <ul style="list-style-type: none">• Los efectos deseables superan los indeseables.• Hay evidencia de calidad adecuada.• Hay un beneficio con impacto en el uso de recursos.• Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes se han tenido en cuenta.	<p>Recomendación “débil”:</p> <ul style="list-style-type: none">• Los efectos indeseables superan a los deseables.• No hay evidencia de calidad adecuada.• Hay un beneficio sin impacto o un impacto mínimo en el uso de recursos.• Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes pueden o no se han tenido en cuenta.

Anexo III: Tabla de evaluación de evidencia de los artículos seleccionados.

AUTOR	TÍTULO	AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Pedini P, Hubert L, Baudey J-B, Etienne J-M, Basire A, Vey N, et al.	Comparison of HLA antibody identification methods for the selection of platelet products for HLA-mediated platelet refractory patients. HLA	2024	Metaanálisis	La caracterización de anticuerpos mediante inmunoensayos en fase sólida, permite identificar la interacción entre los anticuerpos HLA de la muestra y el antígeno recombinante, con el fin de evaluar la eficacia del concentrado mediante el CCI.	1	A
Juskewitch JE, Zuccarelli MD, Clymer KK, Wakefield LL, Kreuter JD,	Prozone rates in the solid phase platelet crossmatch assay and correlation with class I HLA antibody levels.	2021	Ensayo controlado aleatorizado	El efecto prozona en la prueba cruzada de plaquetas (PXM) genera gran porcentaje de falsos negativos, por lo que son necesarias otras pruebas adicionales para guiar la transfusión de plaquetas.	1	A

Gandhi MJ.	Transfusion					
Duquesnoy RJ, Marrari M, Marroquim MS, Borges AG, da Mata Sousa LCD, Socorro A, et al.	Second update of the international registry of HLA epitopes. I. the HLA-ABC Epitope database. Hum Immunol	2019	Revisión bibliográfica	La última actualización del Registro Internacional de Epítotos HLA reconoce 72 epletos HLA-ABC (individuales y emparejados) verificados con anticuerpos específicos, dentro de la refractariedad plaquetar y el rechazo de trasplantes. Para predecir la inmunogenicidad de los no verificados, se emplea la puntuación ElliPro.	1	B
Cohn CS.	Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage?	2020	Estudio de caso	En la práctica clínica, el manejo óptimo de un paciente con sospecha de refractariedad, es seguir una estrategia mixta de compatibilidad HLA y evitación de anticuerpos.	4	A

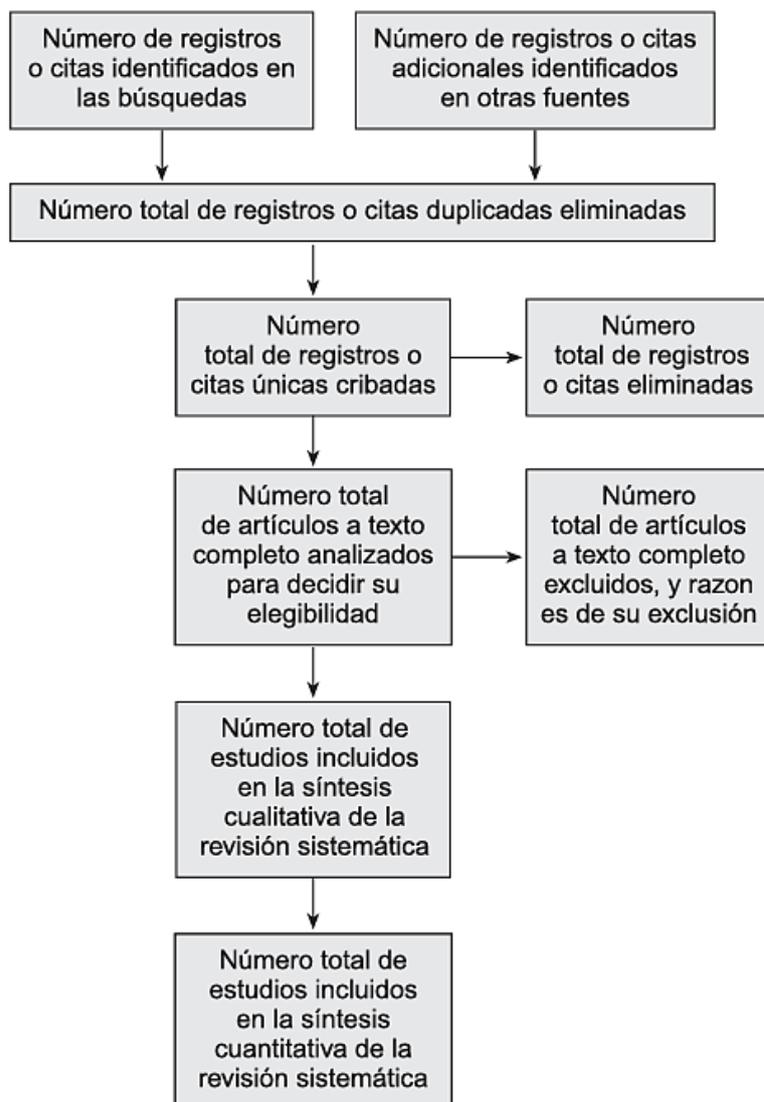
Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J.	Platelet refractoriness – practical approaches and ongoing dilemmas in patient management.	2015	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados	Para diagnóstico, la fórmula CCI es menos práctica pero más precisa. La aloinmunización HLA es la causa más común. La reducción de leucocitos reduce su frecuencia. La descripción más precisa de los epítomos HLA es por epletas (no lineal). La tipificación HLA puede no ser compatible con el sistema ABO. En la práctica, la prueba cruzada puede ser mejor opción.	1	A
Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, Kallon D, Gilbertson AZ, Pigden C, et al.	An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover randomized trial	2021	Ensayo cruzado aleatorizado	La tipificación HLA donante-receptor no garantiza la compatibilidad completa. La compatibilidad de epítomo (HEM) es mejor que la compatibilidad estándar (HSM), puesto que ofrece mayor número de plaquetas compatibles en pacientes altamente	1	A

				sensibilizados.		
Thuku NW, Shikuku K, Mbugua A.	Determination <i>in vivo</i> viability of a transfused platelet product by corrected count increment and percentage platelet response.	2017	Ensayo controlado aleatorizado	La mayoría de pacientes transfundidos concentrados de plaquetas de manera aleatorizada generan refractariedad, evidenciando la necesidad del estudio de la compatibilidad. Se produce un aumento de plaquetas no viables pasadas 20 horas de la transfusión. La refractariedad inmune, presenta una caída de los niveles de plaquetas postransfusionales mucho más brusca que la no inmune.	1	A
Nickel RS, Horan JT, Abraham A,	Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and	2020	Estudio de cohorte	La presencia de Ag HLA clase I previos al trasplante de células hematopoyéticas se asocia con	3	A

Qayed M, Haight A, Ngwube A, et al.	transfusion support in paediatric HLA- matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease.			mayor soporte de transfusiones, HLA compatibles, en paciente pediátrico con anemia de células falciformes. También, se asocia con mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda.		
Kreuger AL, Haasnoot GW, Somers JAE, Tomson B, van der Bon JG, van Kraaij MGJ, et al.	Ensuring HLA- matched platelet support requires an ethnic diverse donor population.	2020	Estudio de cohorte	Existen alelos HLA-A y –B casi exclusivos a ciertas etnias, por lo que es necesario disponer de una población de donantes genéticamente diversa, con tipificación HLA, para garantizar la compatibilidad de todos los pacientes refractarios.	3	A
Senanayake SD, Morawakage L, Thilakarathne	Management of platelet refractoriness in an acute myeloid leukemia (AML)	2020	Estudio de caso	En un paciente sin datos de tipificación HLA, se pueden conseguir plaquetas compatibles mediante la identificación de Ag por el nivel de intensidad de	4	A

Y	patient in a resource limited setting			fluorescencia media (MFI).		
Marsh J, Pankhurst L, Kallon D, Brown C, Gilbertson A, Pigden C, et al.	Randomised, non-inferiority trial of HLA epitope matched platelet transfusions for alloimmunised patients with myeloid bone marrow disorders	2018	Ensayo controlado aleatorizado	Las transfusiones de plaquetas con epítipo HLA compatible (HEM) no son inferiores a las de inferioridad de las plaquetas HEM, que presentan mayor disponibilidad de plaquetas en pacientes refractarios, en comparación con las HSM	1	A

ANEXO IV: Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática. ⁽²⁸⁾



ANEXO VI: Setenta y dos anticuerpos verificados con epletos HLA-ABC en Registry (a 1 de agosto de 2018). ⁽²¹⁾

Table 1
Seventy-two antibody-verified HLA-ABC eplets in the Registry (as of August 1, 2018).

Eplet	Residues	Ellipro	SAB Antigens and Alleles
21H	21H	0.404	C2,C3,C*04:03,C15
41T	41T	0.922	B13,B40,B41,B12,B47,B21
44KM	44K45M (150VHA) (158V)	0.470	A1,A36
44RMA	44R45M46A	0.439	B13,B*15:01/02/11/12/13/16,B46,B57
44RT	44R45T	0.514	B18,B35,B37,B5,B53,B58,B78
45KE	45K46E	0.372	B40,B41,B12,B47,B21
56R	56R	0.836	A30,A31
62EE	62E63E	0.444	A23,A24,A80
62GE	62G63E	0.375	A2,B17
62GK	62G66K	0.362	A2
62GRN	62G65R66N	0.423	B17
62LQ	62L63Q	0.390	A29,A43
62QE	62Q63E	0.382	A1,A3,A11,A30,A31,A32,A36,A74
62RR	62R65R	0.532	A25,A26,A33,A34,A66,A28,B*15:16
65GK	65G66K	0.341	A23,A24
65QIA	65Q66I69A	0.362	B*07:02,B27,B42,B22,B67,B73,B81,B82
65QKR	65Q66K69R	0.381	B46,C1,C2,C3,C4,C5,C6,C*07:02/04,C8,C12,C14,C16,C17,C18
65RNA	65R66N69A	0.370	A1,A3,A11,A25,A26,A29,A30,A31,A32,A33,A*34:02,A36,A43,A66,A28,A74,A80,B*15:16,B17
69AA	69A71A	0.306	B*07:02,B*15:16,B27,B42,B22,B17,B67,B73,B81,B82
69TNT	69T70N71T	0.288	B*07:03,B8,B13,B14,B*15:01/02/03/10/11/12/13,18,B18,B35,B37,B16,B40,B41,B12,B47,B48,B21,B5,B53,B59,B78
70IAQ	66I69A70Q	0.230	B*07:02,B42,B22,B67,B81,B82
71ATD	71A73T77D	0.334	B*27:03/05
71SA	70S71A	0.245	B*15:16,B17
71TTS	71T73T77S	0.343	B*07:03,B8,B14,B*15:01/02/03/10/11/12/18,B18,B35,B39,B40,B41,B45,B48,B50,B78
73AN	73A77N	0.328	C4,C6,C17,C18
73TVS	73T76V77S	0.400	B46,C1,C3,C8,C14,C16
76ANT	76A77N80T	0.518	A1,A26,A29,A36,A43,A80
76EG	76E79G	0.630	A*30:02
76ESI	76E77S80I	0.522	A25,A32
76ESN	76E77S80N	0.527	B7,B8,B14,B*15:01/02/03/10/11/12/18,B18,B*27:08,B35,B39,B40,B41,B42,B45,B48,B50,B22,B67,B78,B81,B82
76VRN	76V79R80N	0.634	B46,B73,C1,C3,C7,C8,C12,C14,C16
79GT	79G80T	0.669	A1,A2,A3,A11,A26,A29,A30,A31,A33,A34,A36,A43,A66,A28,A74,A80
80I	80I	0.635	A23,A24,A25,A32,B*15:13,B*15:16,B38,B49,B5,B53,B17,B59
80K	80K	0.648	C2,C4,C5,C6,C15,C17,C18
80N	80N	0.650	B7,B8,B14,B*15:01/02/03/10/11/12/ 18,B18,B*27:08,B35,B39,B40,B41,B42,B45,B46,B48,B50,B22,B67,B73,B78,B81,B82,C1,C3,C7,C8,C12,C14,C16
80TLR	80T82L83R	0.781	B13,B*27:03/05,B37,B44,B47
82LR	82L83R	0.854	A23,A24,A25,A32,B13,B*15:13/16,B*27:03/05,B37,B38,B44,B47,B49,B5,B53,B17,B59
90D	90D	0.944	A1,A11,A25,A26,A34,A36,A43,A*66:01,A80,B73,C4,C6,C7,C18
107W	107W	0.591	A2,A69
127K	127K	0.593	A2,A23,A24,A28
131S	131S	0.747	B13,B14,B15,B18,B27,B35,B37,B16,B12,B46,B47,B21,B5,B53,B22,B17,B59,B67,B78,B82
138K	138K	0.916	C5,C*08:02
138MI	138M142I	0.865	A1,A3,A11,A23,A24,A25,A26,A29,A30,A31,A32,A33,A34,A36,A43,A66,A74,A80
143S	143S	0.557	B*40:01,B48,B81,C17
144K	144K	0.736	A1,A2,A3,A11,A24,A36,A28,A80
144KR	144K145R	0.817	A1,A3,A11,A24,A36,A80
144QL	144Q145L	0.810	B13
144TKH	142T144K145H	0.807	A2,A28
145KHA	144K145H149A	0.825	A*02:01/02/05/06,A28
145RT	145R149T	0.875	A25,A26,A34,A43,A66
149TAH	149T150A151H	0.787	A*02:03A25,A26,A34,A43,A66
150AAH	149A150A151H	0.787	A*02:01/02/05/06,A3,A11,A24,A28
151AHA	150A151H152A	0.655	A11
156DA	156D158A	0.401	B8,B37,B41,B42,B*44:02,B45,B82,C*07:04
158T	158T	0.544	B16,B67
161D	161D	0.588	A3
163EW	163E167W	0.385	A*66:02,B7,B13,B27,B*40:01/02/06,B47,B48,B73,B81,C2,C17
163LS/G	163L167S/G	0.399	B*15:12,B12,B82
163LW	163L167W	0.401	B*15:01/02/03/10/11/13/16/18,B35,B*40:05,B46,B21,B5,B53,B56,B17,B78,C3
163R	163R	0.489	A1,A11,A25,A26,A43,A*66:01
163RG	163R167G	0.416	A1
163RW	163R167W	0.447	A11,A10,A43,A*66:01
166DG	166D167G	0.469	A1,A23,A*24:02,A80,B*15:12
173K	173K	0.783	C3
177KT	177K178T	0.542	C5,C*07:04,C8
180E	180E	0.455	B7,B8,B*40:01,B41,B42,B48,B81
193PL	193P194L	0.945	C7
193PV	193P194V	0.946	B35,B5,B53,B58,B78,C1,C2,C3,C4,C5,C6,C8,C12,C14,C15,C17,C18
219W	219W	0.921	C1,C3,C4,C14,C18
248M	248M	0.836	C1
253Q	253Q	0.941	A2,A25,A26,A29,A31,A32,A33,A34,A43,A66,A28,A74,B73,C7,C17
267QE	267Q268E	0.705	B73,C7,C17

ANEXO VII: Algoritmo diagnóstico y tratamiento del paciente refractario a la transfusión de plaquetas.⁽¹⁾

