

**RELACIÓN COSTO BENEFICIO DE TRANSFUSION DE PLAQUETAS
ESTANDAR VERSUS PLAQUETAS POR AFERESIS EN EL BANCO DE
SANGRE DE LA CLINICA COLSANITAS S.A**

D'HANE PAULINE MOLINA VERDUGO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTAD DE ADMINISTRACION

MAGISTER EN ADMINISTRACION EN SALUD

BOGOTA D.C., ENERO 2012

**RELACIÓN COSTO BENEFICIO DE TRANSFUSION DE PLAQUETAS
ESTANDAR VERSUS PLAQUETAS POR AFERESIS EN EL BANCO DE
SANGRE DE LA CLINICA COLSANITAS S.A**

D'HANE PAULINE MOLINA VERDUGO

Asesor:

Dr. JAVIER LEONARDO GONZALEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTAD DE ADMINISTRACION

MAGISTER EN ADMINISTRACION EN SALUD

BOGOTA D.C., ENERO 2012

A mi Madre y Esposo

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCION	1
2	DESCRIPCIÓN	3
2.1	Planteamiento del problema y justificación	3
3	OBJETIVOS	6
3.1	Objetivo general	6
3.2	Objetivos específicos	6
4	CONCEPTOS GENERALES.....	7
4.1	Hemostasia	7
4.2	Antígenos Plaquetarios	8
5	COMPONENTES PLAQUETARIOS	11
5.1	Plaquetas	11
5.1.1	Características.....	12
5.1.2	Eventos adversos en la donación de plaquetas	13
5.2	Aféresis plaquetaria	15
5.2.1	Características:.....	16
5.2.2	Administración:	17

5.2.3	Eventos adversos en la donación de aféresis	17
5.3	Selección del componente	19
5.3.1	Control de calidad.....	19
5.3.2	Seguridad – reacciones adversas.....	20
5.3.2.1	Reacción febril no hemolítica	20
5.3.2.2	Contaminación Viral y Bacteriana	21
5.3.2.3	Aloinmunización y Refractoriedad Plaquetaria	22
5.3.3	Eficacia	23
6	REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA	24
6.1	Refractoriedad inmune.....	26
6.1.1	Manejo y prevención.....	26
6.2	Refractoriedad no inmunológica	27
7	TRANSFUSIÓN TERAPEUTICA DE PLAQUETAS	29
7.1	Púrpura trombocitopénica idiopática PTI	30
7.2	Leucemia	31
7.2.1	clasificación de las leucemias agudas según OMS	31
7.2.2	Etiopatogenia.....	33
7.2.3	Diagnóstico	33

7.2.4	Tratamiento.....	34
7.3	Aplasia medular	36
7.3.1	Etiopatogenia.....	36
7.3.2	Diagnóstico	36
7.3.3	Tratamiento	37
7.4	Tromboastenia de Glanzmann.....	38
7.4.1	Etiopatogenia.....	39
7.4.2	Tratamiento	39
8	GESTION CLINICA.....	41
8.1	Análisis de costos	41
8.2	Metodología en estudios de costos.....	42
8.3	Técnicas de evaluación económica	44
8.3.1	Análisis costo – efectividad.....	45
8.3.1.1	Relación costo efectividad.....	45
8.3.2	Análisis costo-utilidad	47
8.3.3	Análisis costo-beneficio	47
8.4	Herramientas en estudios de costos.....	49
8.4.1	Modelo Markov	49

8.4.2	El árbol de decisión	52
9	METODOLOGÍA	57
9.1	Esquema del marco teórico	58
9.2	Diagrama operacional de las variables	59
9.2.1	Definición del tipo de estudio	63
9.2.1	Consideraciones éticas.....	63
9.2.2	Control de sesgos.....	64
9.3	Selección de pacientes	65
9.3.1	Criterios de inclusión:	65
9.3.2	Criterios de Exclusión:	66
9.3.3	Determinación de la efectividad y beneficio:.....	67
9.4	Ingreso de información a la base de datos.	68
9.5	Estudios de costos simples.....	71
9.5.1	Relación de costos directos en transfusión de PE y CUP PA en condiciones deseables	71
9.5.2	Relación de costos directos en transfusión de PE y CUP PA en condiciones no deseables	72
9.5.3	Relación de Costos indirectos en transfusión de PE Y CUP PA	73
10	RESULTADOS.....	76

10.1	Valor de los costos directos e indirectos del programa.....	76
10.2	Condiciones no deseables - eventos adversos	80
10.3	Análisis de datos:.....	81
10.4	Valor del tratamiento trombocitopenia con CUP – PE para la Institución.	82
10.5	Valor del tratamiento trombocitopenia con CUP – PE para el paciente. 83	
10.6	Costos de la Institución en relación con bancos de sangre prestadores 84	
10.7	Relación costo – beneficio	85
10.8	Relación costo - eficacia.....	86
11	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	88
12	CONCLUSIONES	90
13	RECOMENDACIONES	92
14	BIBLIOGRAFIA	94

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Diagrama Operacional de las Variables	59
Tabla 2: Pacientes transfundidos con plaquetas estándar	70
Tabla 3: Pacientes transfundidos con Plaquetas por Aféresis.....	70
Tabla 4: Pacientes que presentaron Reacciones Adversas a la Transfusión .	70
Tabla 5: Costos Directos Fijos.....	71
Tabla 6: Insumos Hospitalarios	72
Tabla 7: Costos Directos Variables	72
Tabla 8: Costo Aproximado del manejo de una RAT.....	73
Tabla 9: Costos Indirectos para cada hemoderivado	75
Tabla 10: Cálculo del Costo Programa de Transfusión con Plaquetas Estándar.....	78
Tabla 11: Calculo del Costo del Programa de Transfusión de Plaquetas por Aféresis	79
Tabla 12: Reacciones Adversas a la Transfusión.....	80
Tabla 13: Comparación costos tratamiento CUP- PE para la Institución.....	82
Tabla 14: Valor del tratamiento para el paciente – Costos Indirectos.....	83

Tabla 15: Beneficio monetario: Costo ahorrado por el paciente si es transfundido con CUP	84
--	----

Tabla 16: Calculo de la Reducción de Costos del Banco de Sangre al no comprar hemoderivados a Otras Instituciones	85
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Plaquetas Estándar	12
Figura 2: Procedimiento donación plaquetas por aféresis.	15
Figura 3: Plaquetas por Aféresis	16
Figura 4: Esquema del árbol de decisión.....	52
Figura 5: Simulación de corrida de datos en árbol de decisión	54
Figura 6: Esquema del marco teórico	58
Figura 7: Selección de Grupo de Estudio	67

RESUMEN

Se realizó un estudio costo beneficio para el tratamiento de trombocitopenias en pacientes con discrasias sanguíneas, comparando dos hemoderivados sanguíneos: las plaquetas estándar y plaquetas por aféresis. El estudio se realizó en el Banco de Sangre de la Clínica Colsanitas S.A, con información obtenida sobre pacientes que fueron transfundidos con dichos componentes durante los años 2009 al 2010.

Ambos hemoderivados presentaron un nivel de respuesta terapéutica adecuado; se evidenció que los pacientes transfundidos con plaquetas por aféresis, requirieron ser transfundidos menos veces a comparación del grupo transfundido con plaquetas estándar, representando una ventaja respecto a la exposición antigénica de hemoderivados transfundidos, a la necesidad de requerir transfusiones próximas y en el costo del tratamiento para la Entidad hospitalaria.

Surge la necesidad de continuar con estudios prospectivos en los Servicios Transfusionales y Bancos de Sangre, como la determinación por inmuno-genética de la aloinmunización HLA, desarrollo HPA, frente a la exposición antigénica que permita evidenciar el desenlace clínico, gestionar los riesgos inherentes a la transfusión y promover la producción de determinado hemoderivado.

Palabras Clave: Costo- Beneficio, Plaquetas, Trombocitopenia.

SUMMARY

We performed a cost benefit study for the treatment of thrombocytopenia in patients with blood dyscrasias, comparing two blood blood: platelets and platelet apheresis standard. The study was conducted at the Blood Bank Clinic Colsanitas SA, with information obtained on patients who were transfused with these components during the years 2009 to 2010.

Both blood showed a level of adequate therapeutic response, it was shown that patients transfused with apheresis platelets, required to be transfused less often transfused group compared with standard platelets, representing an advantage over the antigenic exposure of blood transfused, the need transfusions require close and in the cost of hospital treatment for the Bank.

Arises the need for further prospective studies in Transfusion Services and Blood Bank, as determined by immuno-genetics of HLA alloimmunization, developing HPA antigen from exposure to asses the outcome, manage risks inherent in the transfusion and promote the production of certain blood product.

Keywords: *Cost-Benefit, Platelets Thrombocytopenia*

GLOSARIO

Alloinmunización. Es causada por los leucocitos residuales en los componentes sanguíneos, que tienen Antígenos clase II HLA. Es una de las causas principales de la refractariedad.

Auditoría de los datos del estudio: Comparación de los datos fuente y registros asociados con el informe intermedio o final, para determinar si dichos datos fueron informados en forma precisa, establecer si los estudios fueron llevados a cabo según el proyecto y las BPC aplicables, obtener información adicional no prevista en el informe y establecer si en la obtención de los datos fueron utilizados procedimientos que pudieran invalidarlos.

Buena Práctica Clínica (BPC): Estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos, y que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

Beneficio. Ganancia obtenida a partir de un tratamiento terapéutico. Se trata de dar un valor monetario a los años de vida ganados o a las complicaciones médicas evitadas.

Centro de colección. Organización o instalación permanente temporal o móvil donde se efectúan extracciones de sangre en condiciones adecuadas y se preservan hasta su traslado a un banco de sangre.

Componente sanguíneo - Hemoderivado. Es la parte que se obtiene mediante la separación de una unidad de sangre total como plaquetas, crioprecipitados, glóbulos rojos, etc., usando medios físicos o mecánicos tales como sedimentación, centrifugación, congelación o filtración.

Consentimiento informado: Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes y puedan afectar su decisión de participar.

Costo Directo. Suma de los valores monetarios atribuidos directamente a un producto

Costo Indirecto. Suma de los valores monetarios atribuidos indirectamente a un producto.

Costo Total. Suma de los Costos Directos más los Costos Indirectos. Sumatoria de todos los costos incurridos en producción y entrega del servicio.

Donante de sangre. Persona que hace una donación de sangre o de alguno de sus componentes de forma libre, voluntaria y consciente.

Eficacia. Medida de resultados en condiciones ideales, en un ensayo clínico controlado.

Efectividad. Mide el resultado en condiciones habituales en la práctica clínica

Equipo de Transfusión. Revisión de la documentación de control de calidad por equipo incluyendo bombas de infusión, equipos especiales o equipos de administración, documentación en las historias médicas de que los equipos se usaron.

Estándar. El criterio contra el cual los procesos o productos pueden ser medidos cualitativa o cuantitativamente.

Evaluación de concentrado de plaquetas. La respuesta clínica de la transfusión de plaquetas puede servir como control de calidad sin sustituir a la evaluación cuantitativa de los demás componentes sanguíneos.

Filtro desleucocitador. Equipo de transfusión que contiene una malla o filtro a partir de micro-poros que busca atrapar los leucocitos restantes que contiene el hemoderivado que se está transfundiendo; ya sea glóbulos rojos o plaquetas.

Plaquetas Estándar PE. Células discoides, no nucleadas hacen parte de la función de hemostasia del organismo. Son separadas de unidades individuales de Sangre Total, contienen 5×10^{10} plaquetas con un volumen de 50 a 70 ml.

Plaquetas por Aféresis CUP PA. Obtenidas por aféresis, son recolectadas de un solo donante, contiene más de 3×10^{11} plaquetas y un volumen de 150 a 250 ml; equivalente a 6 a 8 unidades de Plaquetas Estándar.

Reacción Transfusional. Complicaciones o eventos adversos que se presentan después de una transfusión de componentes sanguíneos y que pueden ser inherentes al paciente o al componente transfundido. Número y porcentaje de reacciones transfusionales informadas, tiempo de retorno de las unidades para investigación completa.

Refractariedad. Cuando la transfusión de plaquetas adecuadamente preservadas, falla para incrementar el conteo de plaquetas en el receptor. Se calcula por el IRC.

Trombocitopenia. Disminución en el recuento de plaquetas respecto al valor de referencia. $<150.000/\text{mm}^3$.

1 INTRODUCCION

La Clínica Colsanitas adscritas a ésta la: (CUC) Clínica Universitaria Colombia y la (CRS) Clínica Reina Sofía, se han destacado en el sector salud como Centro de Atención Hospitalaria de IV Nivel, dando cubrimiento a pacientes en: (Luna Mendoza Lucía, 2007) Unidad de Cuidado Intensivo, UCI Cardiovascular, Urgencias, Medicina Interna. Así mismo, dentro las unidades de apoyo en la prestación del servicio la Clínica Colsanitas cuenta con un Banco de Sangre y dos Unidades Transfusionales que tienen como objetivo suplir las necesidades de hemoderivados seguros y de alta calidad.

El banco de sangre actualmente suple los requerimientos de componentes sanguíneos de las unidades Transfusionales dispuestas en la CUC y la CRS, produciendo el 80% de los hemoderivados requeridos, dentro de los cuales se encuentran la producción de Glóbulos Rojos, Plasma, y Plaquetas Estándar.

La transfusión de Plaquetas Estándar es un procedimiento que se realiza con frecuencia, indicada principalmente en el manejo de las trombocitopenias, sangrado activo con pérdida del volumen sanguíneo, entre otros diagnósticos.

Dentro de las posibles complicaciones de transfusiones recurrentes de Plaquetas Estándar, se presentan la refractariedad plaquetaria y/o aloinmunización; definida como el recuento de plaquetas pos-transfusión con un incremento menor al esperado. (Hod Eldad, 2008 May) También se presenta exposición a mayor número

de donantes, lo que aumenta la probabilidad de presentarse una enfermedad trasmisible adquirida por la transfusión.

Los Concentrados Únicos de Plaquetas o Plaquetas por Aféresis; equivalentes a seis unidades de Plaquetas Estándar, son componentes que se transfunden en un porcentaje menor; son obtenidos de un único donante por lo tanto, reducen la exposición antigénica HLA, la refractariedad plaquetaria y la transmisión de enfermedades virales o bacterianas, lo que la hace convertirse en un componente de primera opción terapéutica para el tratamiento de las trombocitopenias en pacientes patologías onco-hematológicas y urgencias vitales.(Luna Mendoza Lucía, 2007)

Teniendo en cuenta la proyección de crecimiento en la atención de pacientes y práctica de procedimientos de IV nivel en la Clínica Colsanitas, específicamente en la transfusión de Plaquetas Estándar y el incremento en las Transfusiones de Plaquetas por Aféresis, se realizará un estudio costo-beneficio; comparativo entre éstos dos componentes.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se planteará el proyecto para la implementación de un Programa orientado a la producción de Concentrados de Plaquetas por Aféresis (plaquetaferesis – CUP PA), como hemoderivado propio del Banco de Sangre. De esta forma los costos de producción serian inferiores a los costos actuales de compra para este componente sanguíneo.

2 DESCRIPCIÓN

2.1 Planteamiento del problema y justificación

A medida que la Clínica Colsanitas se ha consolidado en una Institución de Salud de alto nivel de atención, surge la necesidad de un Banco de Sangre que apoye el tratamiento oportuno y eficiente con el suministro de hemoderivados. Para el cumplimiento de esta importante función del Banco de Sangre de la Clínica Colsanitas, se ha encontrado con la dificultad en el abastecimiento insuficiente de componentes plaquetarios; generando en algunas ocasiones inoportunidad en la prestación del servicio.

El Banco de Sangre de la Clínica Colsanitas, trabaja en conjunto con la Red Nacional de Bancos de Sangre, para suplir la necesidad en la producción de plaquetas, pero en ocasiones la demanda de éste componente supera la oferta del distrito capital, siendo muy difícil el abastecimiento de plaquetas en las Unidades Transfusionales de las Clínicas así como en otros Centros Hospitalarios de la ciudad.

Anualmente se transfunden en CUC y CRS cerca de 1800 unidades de plaquetas estándar, y cerca de 20 plaquetas por aféresis, en cada sede; dentro de los diagnósticos más representativos están: Purpura Trombocitopénica Idiopática, Leucemia Aguda, Mieloma Múltiple, Síndrome de Hellp, Urgencias Cardiovascular, entre otros.

Simultáneamente, según los informes estadísticos de las Unidades Transfusionales de las Clínicas CUC- CRS durante los años 2007 al 2009; ha incrementado el número de transfusiones de plaquetas en un 78%; esto fundamentalmente por el manejo de pacientes con patologías oncohematológicas, urgencias cardio-vasculares y pacientes de unidad de cuidado intensivo, en donde la transfusión de plaquetas es recurrente junto con sus posibles eventos adversos.

Para las transfusiones de plaquetas estándar está indicado 1 unidad PE (plaqueta estándar) por cada 10 KG de peso, de tal manera de transfunden en promedio de 6 a 7 PE en cada paciente y en casos de urgencia extrema, complicaciones intra-quirúrgicas y patologías hematológicas a un paciente se le pueden llegar a transfundir entre 20 PE o más. (L. Barbolla. Hospital de Móstoles, 2007) La transfusión de plaquetas estándar en estos pacientes, viene acompañada del alto riesgo de exposición a múltiples antígenos HLA de receptores, lo que induce dentro de otros eventos a refractariedad plaquetaria, desarrollo de anticuerpos anti plaqueta específicos e incremento de reacciones adversas a la transfusión.

Las plaquetas por aféresis transfundidas se han presentado en dos casos: cirugías programadas ó extrema urgencia. En el primer caso, durante el último año de análisis de información estadística, las transfusiones de plaquetaferesis han sido específicas a pacientes con diagnósticos de Tromboastenia de Glazman, Deficiencia de Factores de Coagulación, usuarios que han sido valorados por Hematología e indican que la transfusión se hace a manera profiláctica. En el caso de extrema urgencia, la transfusión por aféresis ha sido poco frecuente, siendo el recurso ante la escasez en la producción de plaquetas estándar.

Los Concentrados de Plaquetas por Aféresis son obtenidas de un único donante y equivalen a 6 Plaquetas Estándar; presentándose como una opción oportuna ante la escasez en la producción de plaquetas estándar, por la baja captación de donantes voluntarios.(Shahnaz AL Bulushi, 2008)

También, son una ventaja en primera instancia para los pacientes, ya que con ello reduce la exposición antigénica del receptor frente a los múltiples donantes, disminuyendo la aloinmunización HLA, la refractariedad plaquetaria, así como otros eventos adversos; siendo más efectiva la transfusión y disminuyendo a largo plazo la necesidad para el paciente de requerir frecuentes transfusiones de plaquetas, seguidamente baja el costo a largo plazo en el tratamiento del paciente; convirtiéndose en una ventaja para la entidad hospitalaria.(Heddle Nancy M, 2008 July)

Se espera que al realizar un análisis de la relación costo beneficio de la transfusión de Plaquetas Estándar (Urbina Adriana, 2003) versus Concentrado Único de Plaquetas por aféresis (CUP aféresis), se observa el segundo, como una alternativa apropiada para el tratamiento de las trombocitopenias; simultáneamente respecto a las ventajas administrativas se refleja la reducción del costo a mediano y largo plazo en el manejo clínico de los pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar un estudio de Costo beneficio y Costo efectividad comparativo entre las Plaquetas Estándar y Plaquetas por Aféresis, que permitan presentar elementos de juicio para la implementación de la alternativa más deseable en la Clínica Colsanitas S.A, dentro de sus características y circunstancias institucionales.

3.2 Objetivos específicos

1. Evaluación comparativa de los Costos asociados a la transfusión CUP PA y PE para el tratamiento de trombocitopenias en pacientes oncohematológicos.
2. Evaluar los riesgos y beneficios relacionados con la transfusión de Plaquetas Estándar y Concentrado Único de Plaquetas por Aféresis.
3. Analizar las variables económicas que inciden en la toma de decisión para la transfusión de componentes plaquetarios.

4 CONCEPTOS GENERALES

4.1 Hemostasia

Este proceso es llevado mediante cuatro fases: 1. Fase vascular, 2. Adhesión plaquetaria, 3. Formación del coagulo de fibrina 4. Lisis del coagulo.

Las plaquetas son esenciales para el proceso de hemostasia primaria formando una superficie sobre la cual se formara la fibrina. La deficiencia en el número de plaquetas puede ser imprevisible, manifestándose desde la prolongación del tiempo de sangría o llegar a una hemorragia masiva que amenace la vida.

La hemostasia primaria es resultado de los procesos combinados de adherencia, activación y liberación, agregación, y la actividad pro coagulante. La adherencia de la plaqueta al endotelio dañado es mediada en gran parte por el Factor de Von Willebrand (vWF), que ata a la superficie de la glicoproteína el complejo GPIb-IX-V.

El proceso de activación y liberación causa un cambio dramático de la forma plaquetaria, con la extensión de estructuras pseudópodos, cambio de las propiedades internas de la plaqueta, activando la membrana segregando gránulos internos y activando otros senderos metabólicos.

Estos cambios tienen muchos efectos, incluyendo el reclutamiento de plaquetas adicionales, que se agregan con la ayuda del fibrinógeno o vWF que ata a la plaqueta revistiéndola de glicoproteínas. Finalmente, la actividad pro coagulante

de la membrana plaquetaria localiza y dirige la formación de fibrina.(Roback John D, 2008)

La disminución en el número de plaquetas puede ser el resultado de un detrimento en su producción, incremento en su destrucción o detección esplénica. La Función plaquetaria puede verse afectada por muchos factores como drogas, alteraciones hepáticas, sepsis, productos de degradación del fibrinógeno, o desordenes de medula ósea.

La función plaquetaria es de evaluar, revisando la historia clínica del paciente, el examen físico y exámenes de laboratorio que permitan valorar la función invitro plaquetaria. Los pacientes con alteraciones en cualquiera de estas pruebas, pueden presentar, petequias, hematomas, sangrado por mucosas, hematuria, entre otros.

4.2 Antígenos Plaquetarios

En la superficie de la membrana plaquetaria se expresan variedad de antígenos marcadores, algunos de éstos son compartidos con otros tipos de células como los antígenos ABH y HLA. Los antígenos ABH específicos de las plaquetas, son una combinación de estructuras intrínsecas de la membrana plasmática y proteínas adsorbidas del plasma.

Los antígenos ABH en las plaquetas son variables entre los individuos, presentándose entre el 5% al 10% elevadas cantidades de antisueros no A no B del grupo de personas O. Pese a que en la transfusión de plaquetas no es de tener en

cuenta la compatibilidad ABO, en algunos casos Anticuerpos ABO tipo IgG pueden reaccionar con las plaquetas induciendo a una destrucción inmune, reduciendo la vida plaquetaria e induciendo en algunos pacientes Refractoriedad Plaquetaria.

Los antígenos como: Lea, Leb, II, y P2 y antígenos de Cromer, también se encuentran en las plaquetas, pero no hay pruebas para atribuir la reducción en la supervivencia plaquetaria. (Roback John D, 2008)

Los antígenos HLA se encuentran en las superficies de plaquetas y glóbulos blancos, siendo las plaquetas principal fuente de los antígenos de HLA Clase I. La mayoría de moléculas HLA Clase I de las plaquetas son proteínas integrales de membrana y en menor proporción otras son adquiridas del plasma.

Los Aloanticuerpos HLA no se producen naturalmente, sino frente a una sensibilización por embarazo o transfusiones sanguíneas, después de 3 a 4 semanas después de exposición primaria y tan pronto como 4 días después de la exposición secundaria en pacientes previamente transfundidos o embarazadas. En estudios de aloinmunización HLA en pacientes transfundidos con plaquetas leucorreducidas, documento el desarrollo de anticuerpos a partir de 10 días, después de una exposición primaria y después de 4 días a partir de una exposición secundaria; siendo esta última variable entre un 18 y 50% (Godeau B, 1992; Howard JA, 1978)

La probabilidad de aloinmunización HLA es variable, y suele estar relacionada con la enfermedad de base, así como con efectos de tratamiento con inmunosupresores.

Las plaquetas carecen de Antígenos Clase II, necesarias para la sensibilización primaria, que son adquiridos en su exposición con los leucocitos que expresan Antígenos HLA ocurriendo la aloinmunización HLA primaria, disminución de la viabilidad plaquetaria siendo un factor determinante en la Refractariedad Plaquetaria.

5 COMPONENTES PLAQUETARIOS

5.1 Plaquetas

Los concentrados de Plaquetas Estándar son preparados a partir de una unidad de sangre total contienen al menos: $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas. Se obtiene por doble centrifugado: la primera vez (15 min a 3200 rpm a 20°C) para remover la sangre total de los demás hemoderivados, y en la segunda (5 min a 1200 rpm a 20°C) para remover el plasma de las plaquetas.

La sangre total de ser destinada para la preparación del componente no debe disminuir la temperatura de los 20 – 24 °C antes de la remoción del plasma rico en plaquetas y la separación debe ocurrir dentro de las 8 horas siguientes a la flebotomía.

La extracción y almacenamiento de las plaquetas generan lesiones de las mismas, afectando la morfología y función plaquetaria. Durante el almacenamiento, la actividad metabólica continúa, produciendo liberación del contenido de los gránulos y secreción del contenido citoplasmático. Así mismo la forma discoide plaquetaria pasa a ser esférica.

Los principales factores que afectan directamente a la plaqueta comprenden:

- a. -Solución anticoagulante preservadora, que influye sobre el pH, el metabolismo de la glucosa y HCO_2 .

- b. -Temperatura de almacenamiento que afecta pH, consumo de glucosa y producción de lactato.
- c. -Composición, tamaño y área de la superficie del contenedor plástico que influye en la oxigenación.
- d. -Tipo de agitación, que afecta la reacción de la liberación.
- e. -Volumen del plasma que influye en el metabolismo y generación de lactato.

Figura 1: Plaquetas Estándar¹



5.1.1 Características

- ✓ -Volumen: 50 .70 ml de plasma
- ✓ -Plaquetas: 3 - 5 x 10¹¹ por unidad
- ✓ -Leucocitos: 106 -108 por unidad de aféresis
- ✓ -Glóbulos rojos: Trazas (0.5 ml.)
- ✓ -Expiración: 5 días en sistema cerrado, 4 horas en sistema abierto

¹ Plaquetas Estándar Banco de Sangre Clínica Colsonitas – Servicio Transfusional CUC

- ✓ -Condiciones de depósito: 20 - 24°C en agitación constante.

5.1.2 Eventos adversos en la donación de plaquetas

Las complicaciones en la donación de plaquetas están relacionadas con la flebotomía; causadas durante la inserción de la aguja por lesión de nervios periféricos ó vasos sanguíneos.

También se pueden producir reacciones vasovagales ó síncope²; caracterizado por una disfunción breve de reflejos cardiovasculares vasodepresores con disminución del metabolismo cerebral, como consecuencia de la privación de sustancias energéticas esenciales.(My. (SM) Laura Aldana Vilas, 2002)

Los episodios de síncope según su duración pueden ser:

- Ligero:** mareo, náuseas, vómito.
- Moderado:** pérdida de conciencia durante unos pocos segundos.
- Severo:** puede progresar a crisis convulsiva si la anoxia cerebral persiste por más de 10 a 15 s.

Para el manejo del síncope se busca ofrecer medidas que aseguren la protección y bienestar del donante, inicialmente se debe retirar la aguja de inserción seguidamente adoptar posiciones que busquen una mejor suministro de oxígeno.

Durante la pérdida de la conciencia al paciente(Pedro Casanova Sotolongo, 2003):

² Síncope, del griego synkope, significa cese, interrupción o pausa repentina. Se ha definido como la pérdida súbita, brusca, breve y transitoria del estado de conciencia, con incapacidad para mantenerse en pie, ausencia del tono postural y recuperación espontánea.

1. Debe colocarse en posición supina con las piernas levantadas de manera que permita el flujo sanguíneo general máximo.
2. Deberán aflojarse todas las ropas y se colocará la cabeza de manera tal que no bloquee la vía respiratoria.
3. No administrar nada oralmente hasta recuperado el conocimiento,
4. No se le permite levantarse hasta que no cese la crisis y se haya superado la debilidad física.
5. Revisión médica y atención según la severidad del episodio.

5.2 Aféresis plaquetaria

La palabra *Aféresis* es derivada del griego que significa remover o separar. Separar de manera selectiva el componente sanguíneo que se desea retornando al donador o paciente el resto de los componentes sanguíneos. La aféresis terapéutica se refiere a extracción de elementos patológicos. (Bravo Lindoro Amalia, 2006)

Las unidades de plaquetas preparadas por aféresis (de un donante único) tienen un contenido equivalente al de 4 a 6 donantes y dependiendo del equipo de extracción utilizado tienen un contenido reducido de leucocitos.

Figura 2: Procedimiento donación plaquetas por aféresis³.



³ <http://www.linfomaymieloma.com/contenidos.asp?tipo=PACIENTE&id=404>

5.2.1 Características:

El procedimiento de plaquetaferesis tiene una duración de aproximadamente dos horas, en donde se extraen entre cuatro a seis litros de sangre; se pasan por un equipo automatizado el cual separa la sangre en los hemoderivados para posteriormente retornar al paciente los componentes que no serán utilizados (Peñuela Briceño Oscar, 2007). Los hemoderivados que se retornan al paciente van aditivos a una solución anticoagulante que es el Citrato de Sodio.

En la recolección de plaquetas por aféresis, se obtienen de donante único de 8×10^{11} plaquetas por sesión, la cual usualmente es dividida en dos unidades de plaquetas con un recuento aproximado de 3×10^{11}

- ✓ -Volumen: 50 .100 ml de plasma
- ✓ -Plaquetas: $3 - 5 \times 10^{11}$ por unidad de aféresis
- ✓ -Leucocitos: $10^6 - 10^8$ por unidad de aféresis
- ✓ -Glóbulos rojos: Trazas (0.5 ml.)
- ✓ -Expiración: 5 días en sistema cerrado, 4 horas en sistema abierto
- ✓ -Condiciones de depósito: $20 - 24^{\circ}\text{C}$ en agitación constante.

Figura 3: Plaquetas por Aféresis⁴

⁴ <http://www.hemoclinicadf.com.br/doacaodeplaquetas.php>



5.2.2 Administración:

- a. La compatibilidad ABO es importante por altos títulos de A ó B en el plasma del donante usado para suspender las plaquetas y puede causar hemólisis de los glóbulos rojos del receptor.
- b. Aumenta en 30-60 por 10⁹ plaquetas/l (30.000 .60.000 plaquetas/ml)
- c. La recuperación plaquetaria depende de variables de la misma unidad y condiciones clínicas del paciente: fiebre, consumo de ASA y otros.

5.2.3 Eventos adversos en la donación de aféresis

Las reacciones vasovagales también son compartidas en la donación de plaquetas por aféresis; sin embargo, se encuentran otras reacciones específicas a la donación de aféresis como son:

a. Trombocitopenia y Linfopenia

En donantes recurrentes de plaquetas por aféresis se ha reportado una disminución significativa y sostenida en el recuento de plaquetas; se asocia a este

hecho la frecuencia de la donación con disminución entre 40 – 109/ml sobre los parámetros aceptados.

b. Efectos colaterales por exposición al citrato:

Metabólicos y endocrinos

Durante el procedimiento de plaquetaferesis los niveles de citrato se incrementan progresivamente conduciendo a una disminución del calcio ionizado en un 33% ocasionando síntomas de intoxicación como parestesias, mareo, temblor, la hipocalcemia puede ocasionar relajación del musculo liso y depresión de la función miocárdica (Bolan CD & SF:, 2001; Seifried, 2010)

Efecto arritmogénico

La infusión de citrato está asociado a la prolongación del intervalo de la onda QT en 0,08 segundos, baja de la presión arterial y disminución del gasto cardiaco; eventos que son inducidos por la hipocalcemia.(Despotis GJ, 1999; Seifried, 2010)

Exposición a sustancias extrañas: reacciones alérgicas y/o tóxicas

Durante la aféresis con la circulación extracorpórea, pueden ser liberadas diversas sustancias pertenecientes a los dispositivos desechables utilizados. El Di(2-etilhexi)fosfalato DHEP plastificante utilizado se libera durante el procedimiento, siendo hallada la excreción del metabolito en el organismo de donantes recurrentes de aféresis.(Koch HM, 2005; Seifried, 2010)

5.3 Selección del componente

5.3.1 Control de calidad

La calidad de los componentes plaquetarios depende de cómo ha sido todo el proceso de obtención del componente, desde la fase pre-analítica, es decir durante la flebotomía y la fase analítica, en su separación y procesamiento.

En la flebotomía, influyen el tiempo de extracción, volumen de la unidad, traumatismo en la punción, homogenización continua del componente, canalización del anticoagulante usado por todo el canal tubular. En la siguiente fase para la obtención del hemoderivado influyen el tiempo de centrifugación y fraccionamiento; calibración de equipos, revisión del sistema de tubuladuras.

Al componente plaquetario obtenido se debe medir el volumen del plasma, recuento globular, pH, ausencia de coágulos y aire. En el almacenamiento es importante mantener una agitación continua para asegurar la no formación de agregados plaquetarios.

El control microbiológico de las plaquetas, es recomendable, puesto que debido a la temperatura de almacenamiento de 18 a 24°C, facilita la contaminación bacteriana.

5.3.2 Seguridad – reacciones adversas

5.3.2.1 Reacción febril no hemolítica

Es una de las reacciones adversas más comunes a la transfusión de plaquetas, se origina por citoquinas que se acumulan en el componente durante su almacenamiento comportándose de igual manera para plaquetas estándar y plaquetas por aféresis. (De Rie MA & AE:, 1985)

Las Reacciones febriles no hemolíticas están relacionadas con anticuerpos anti-plaquetarios y la liberación de citoquinas por los leucocitos contaminantes. Son más frecuentes con los componentes plaquetarios no leucorreducidos pre almacenamiento.

Los filtros desleucocitadores (equipos de transfusión) atrapan detritos celulares, microagregados plaquetarios y toxinas anafilácticas. Reducen la presencia de leucocitos de un 99.9%; la transfusión de aféresis y plaquetas con filtros, reduce por ende la presencia de reacciones febriles.

Así mismo, el uso de soluciones aditivas en las plaquetas para reducir el plasma de los donantes y disminuir con ello las reacciones alérgicas en los receptores, ha sido analizado en estudios anteriores, (siendo accesible en las aféresis donde hay un solo donante) comparando plaquetas y aféresis; sin encontrar diferencias significativas en la reducción de reacciones febriles transfusionales.(De Wildt-Eggen J & Bins M, 2000; Kerkhoffs JL, Vlaswinkel RJ, & Rhenen DJ, 2006)

Según la causa de la reacción se puede clasificar en Alérgica o Anafiláctica:

Reacciones Alérgicas

Causadas por Anticuerpos contra proteínas plasmáticas del donante. Generalmente se presentan como cuadros de urticaria o flictemas eritematosos, pruriginosos y circunscritos que aparecen en el cuello y parte superior del tórax. No suelen acompañarse de fiebre ni de otra reacción adversa. La transfusión se puede suspender temporalmente mientras se administra un antihistamínico. Cuando la sintomatología cede se puede reiniciar la transfusión. Administrar antihistamínicos antes de las transfusiones. El riesgo transfusional es 1:250.

Reacción Anafiláctica:

Anticuerpos (IgE, IgG, IgM) contra IgA. Aparecen signos y síntomas sistémicos que incluyen hipotensión, pérdida de conciencia y choque. La mayoría de las manifestaciones incluyen lesiones cutáneas como urticaria, rubor, erupciones, angioedema, obstrucción de vía aérea, tos, estridor, dolor torácico, disnea, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, taquicardia, arritmias y paro cardiorespiratorio. La fiebre es un signo ausente lo cual permite ayudar a diferenciar las reacciones alérgicas de las reacciones hemolíticas, la contaminación bacteriana, TRALI. El riesgo de la transfusión es 1:600 para plaquetas y 1:23000 para glóbulos rojos.

5.3.2.2 Contaminación Viral y Bacteriana

El riesgo de Infecciones Transmitidas por la Transfusión, se atribuye más a la transfusión de plaquetas estándar que a la transfusión de aféresis, debido a la mayor exposición antigénica del donante que recibe con las plaquetas estándar.

Sin embargo, a la fecha la prevalencia de infecciones atribuibles a la transfusión ha descendido notablemente a medida que el tamizaje de sangre se aproxima al 100% de las unidades de sangre recolectadas, minimizando el riesgo de infección.(Colombia, 2001)

En cuanto a la contaminación bacteriana durante el almacenamiento, es prevenible con el uso de soluciones desinfectantes en los agitadores de plaquetas y las técnicas asépticas al momento de la transfusión de los hemoderivados.

De igual manera, en almacenamiento las temperaturas superiores a 24°C favorecen la colonización de bacterias, de ahí la importancia de mantener temperaturas controladas entre los 18 y 24°C.

5.3.2.3 *Aloinmunización y Refractariedad Plaquetaria*

La Aloinmunización HLA o frente a Ag propios de las plaquetas, no está asociada a un tipo de componente plaquetario específico (plaquetas estándar y plaquetas de aféresis), sino a la cantidad de leucocitos (en trazas) que pueda contener el componente que se transfunde; de ahí la importancia en que las plaquetas transfundidas ya sea aféresis o estándar sean leucorreducidas, filtradas o irradiadas.

En un estudio de aloinmunización HLA y refractariedad, compararon en 530 pacientes con leucemia mieloide aguda en tratamiento con quimioterapia transfundiendo plaquetas sin modificar, filtradas e irradiadas y aféresis filtradas e

irradiadas, observando que los pacientes que recibían plaquetas sin modificar desarrollaban anticuerpos linfocitotóxicos y refractariedad en menor tiempo a diferencia de los demás grupos. En los demás grupos no hubo diferencias significantes que indique si un tipo de componente plaqueta estándar o plaqueta aféresis está directamente relacionada con la aloinmunización y refractariedad plaquetaria.(Engl, 1997)

5.3.3 Eficacia

El incremento en el recuento de plaquetas pos- transfusional es un marcador importante para evaluar la eficacia de la transfusión de plaquetas. En un estudio de reducción de aloinmunización de plaquetas, asociaron una mejora en la respuesta del incremento plaquetario con el uso de plaquetas de tiempo de almacenamiento menor de 48 horas y sistema ABO compatibles, de igual manera de prolongo el tiempo de exposición a la siguiente transfusión. En el estudio, el tipo de componente seleccionado plaquetas y plaquetas por aféresis no tuvo influencia en los intervalos de transfusión. (Slichter SJ, KJ, & Schiffer CA, 2005)

Se asocian otros factores relacionados al paciente con la respuesta a la transfusión de plaquetas, la patología, edad, sexo, transfusiones anteriores, y la sensibilización HLA, desarrollo de anticuerpos anti-plaquetarios. En pacientes con refractariedad, es de transfundir plaquetas por aféresis de donantes compatibles para reducir la exposición antigénica del receptor.

6 REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA

Puede ser definida como el incremento menor al esperado en el número de plaquetas pos transfusión. Este caso en presencia de componentes de óptima calidad, ABO compatibles, ausencia de fiebre, infección, hemorragia, esplenomegalia o CID.

Examen físico: Respuesta de la transfusión de plaquetas: presencia o no de hemorragias micro vasculares (petequias, equimosis) o sangrado profuso de mucosas y fondo de ojo.

Laboratorio: Recuento de plaquetas pos-transfusional. La expectativa del incremento de las plaquetas es alrededor del 60% en una hora y sobre un 40% en 24 horas.

Este incremento pos-transfusional se mide por lo general entre los 10 minutos o a la hora de completar la transfusión para una mejor evaluación a la respuesta de la infusión de plaquetas.

Para esta medición usamos (Janice G. McFarland, 2008; Rebullá, 1993):

Incremento de Plaquetas Pos- Transfusional (PPI)

$$PPI = \text{Recuento de Plaquetas pos transfusion} \\ - \text{Recuento de Plaquetas pre transfusion}$$

Incremento del Recuento Corregido (IRC)

$$IRC = \frac{\text{sup corp m}^2 \times PPI \times 10^{11}}{\text{No de unidades transfundidos}}$$

Porcentaje de Recuperación de Plaquetas Pos-transfusional (PPR)

$$PPR\% = \frac{\text{Volumen Sangre Total estimado} \times \text{PPI} \times 100}{\text{No de unidades transfundidos}}$$

Ejemplo: Se transfunden 4 unidades de plaquetas (6×10^{11}) a un paciente con superficie masa corporal de 1.8m^2 , peso 70 Kg y PPI es de 25.000/uL

$$IRC = \frac{1,8\text{ m}^2 \times 25.000 \times 10^{11}}{4 \times 10^{11}} = 11.250 \text{ Plaquetas} \times \text{m}^2 / \text{uL}$$

El Volumen de Sangre Total puede ser estimado en pacientes adultos como 75 mL/Kg

$$PPR = \frac{(70\text{ Kg} \times 75\text{ml/Kg}) \times 25.000 \text{ plaquetas} \times 100}{4 \times 10^{11} \text{ Plaquetas}} = 32.8 \%$$

En un receptor de 75 Kg. de peso, la elevación estimada del recuento de plaquetas fluctúa entre 5.000 a 10.000/ m^2 /uL por cada unidad transfundida. De tal manera; se considera Refractoriedad un recuento inferior a 5.000/uL después de dos transfusiones de Plaquetas; otros criterios también consideran Refractoriedad cuando luego de tres transfusiones durante dos semanas presentan un Porcentaje de Recuperación de Plaquetas bajo. (Hod Eldad, 2008 May; Koerner TAW, 1988; Tinmouth, 2006)

La Refractoriedad puede ser de causa inmune y no inmune. (Ishida A, 1998)

6.1 Refractariedad inmune

Por aloinmunización HLA o anticuerpos dirigido a antígenos plaquetarios específicos, adquiridos en la exposición a estos antígenos HLA durante el embarazo, transfusiones o trasplantes. Siendo frecuente en mujeres multíparas y pacientes poli-transfundidos.

Puede ser determinada por niveles de anticuerpos anti HLA Clase I en suero de pacientes refractarios.

6.1.1 Manejo y prevención

Se pueden adoptar medidas severas en el manejo de pacientes con refractariedad aloinmune, que poseen anticuerpos anti HLA, como lo es la selección de donantes de plaquetas por aféresis con antígenos HLA Clase I similares a los del receptor. Esta tipificación de HLA es realizada por métodos serológicos como la micro-linfotoxicidad u otros métodos moleculares. Una dificultad consiste en la necesidad de muchos donantes para la detección de HLA compatible. (Bolgiano DC, 1989)

Aunque no hay un método definitivo para revertir la refractariedad inmune de plaquetas, se han diseñado varias estrategias encaminadas a prevenirla; como la transfusión de plaquetas leucorreducidas, uso de filtros des-leucocitadores y la irradiación Ultravioleta.

La no leucorreducción de plaquetas está relacionada clínicamente a eventos pos-transfusionales tales como: reacciones febriles (30 al 60% de pacientes), aloinmunización HLA y refractariedad (40 a un 80% pacientes transfundidos) y transmisión de Citomegalovirus (hasta un 30%). El uso en la práctica clínica de hemoderivados leucorreducidos reduce estas complicaciones, siendo aplicado frecuentemente en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia, pero así mismo, también puede ser aplicado en otras indicaciones clínicas reduciendo los riesgos potenciales en la transfusión de hemoderivados no leucorreducidos. (Joanna Mary Heal, 2004)

En estudios que buscaron determinar la reducción en aloinmunización de plaquetas, se transfundieron en pacientes plaquetas estándar y aféresis filtradas e irradiadas, observando la reducción en la incidencia de anticuerpos anti HLA entre un 17 al 21% y reduciendo la refractariedad plaquetaria entre un 7 al 16%. Así mismo, estaban relacionados el número de donantes expuestos frente a los casos de refractariedad y aloinmunización. (Dutcher JP, 1981; Gmür J, 1983)

6.2 Refractariedad no inmunológica

Se presenta frecuentemente asociada a otras patologías como Sepsis, Coagulación Intravascular Diseminada, Esplenomegalia, efectos colaterales de medicamentos como antibióticos, anfotericina B, Transplantes alogénicos, Fiebre, etc. (Hod Eldad, 2008 May; Ishida A, 1998)

Factores que pueden producir refractariedad plaquetaria y afectar la función de las plaquetas:

- aloanticuerpos HLA (clase I), aloanticuerpos plaquetarios
- auto-anticuerpos (PTI), drogas (anfotericina B, AAS, indometacina, fenilbutazona, etc.), fiebre.
- hiperesplenismo, sepsis, sangrado, CID, bypass cardiopulmonar, alteraciones primaria de la médula ósea.

7 TRANSFUSIÓN TERAPEUTICA DE PLAQUETAS

Es usada terapéuticamente en enfermos con hemorragias por trombocitopenias o trastornos cualitativos de las plaquetas. La severidad del cuadro hemorrágico depende del recuento, funcionalidad de las plaquetas, causa de la trombocitopenia y los antecedentes de la respuesta a transfusiones de plaquetas.(Stroncek David F, 2007 Aug)

Son indicadas las transfusiones de plaquetas en los siguientes casos:

- ✚ Trombocitopenias con recuentos inferiores a 30.000/ul y con evidencia clínica de sangrado.
- ✚ Recuentos plaquetarios entre 20.000 a 50.000 plaquetas, previos a cirugías o procedimientos invasivos inminentes.
- ✚ Sangrado vascular difuso en coagulación intravascular diseminada.
- ✚ Evidencia de sangrado en pacientes con defecto funcional de las plaquetas independientemente del recuento plaquetario.

A continuación, se describirán algunas patologías que son caracterizadas en la práctica clínica por transfusiones frecuentes de plaquetas.

1. Purpura Trombocitopenia Idiopática
2. Leucemias
3. Aplasia Medular
4. Tromboastenia de Glanzmann

7.1 Púrpura trombocitopénica idiopática PTI

Es caracterizada por la formación de auto anticuerpos dirigidos contra las plaquetas, ocasionalmente es asociada a algunas patologías, como procesos infecciosos, enfermedades linfoproliferativas y demás patologías del tejido conectivo.

La PTI es la causa más frecuente de trombocitopenia infantil, con un recuento de plaquetas inferior a 30.000 mm^3 , presentándose un episodio de hemorragia agudo; siendo transitorio y resolutorio durante los 3 a 6 meses de evolución. En adultos, se caracteriza con una trombocitopenia que puede oscilar de varios meses hasta años antes de su diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la lisis celular, en donde las plaquetas al estar unidas a anticuerpos específicos son captadas por los macrófagos y el bazo, acelerando su destrucción (L. Madero, 2001). La severidad de la patología es relacionada con el título de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas y en ocasiones en contra de los megacariocitos.

El tratamiento de la PTI incluye: transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenias sintomáticas y/o hemorragia aguda; seguidamente del manejo con Ig IV, interferon y esteroides y finalmente la esplenectomía ante la no respuesta del manejo clínico.

7.2 Leucemia

Definida como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en diferente línea celular con seguida proliferación y expansión; seguido de la disminución y reemplazo del tejido hematopoyético normal en la medula ósea y posterior invasión a sangre periférica y otros tejidos, llevando a manifestaciones clínicas de anemia, leucopenia, trombocitopenia, hepato-esplenomegalia o linfadenopatía.

Según la presentación de la patología las leucemias son clasificadas como agudas o crónicas. En las primeras la población celular predominante es formada por células inmaduras y en las crónicas la celularidad presenta un mayor estadio madurativo.

7.2.1 clasificación de las leucemias agudas según OMS

La clasificación de la OMS de 1999 para las Leucemias agrega a la clasificación French-American-British Collaborative Group (FAB), morfológica y citoquímica, la relación con estados de tratamientos previos y síndromes mielodisplásicos, la presencia de displasia multilínaje, el inmunofenotipo y, la clasificación de riesgo citogenético.

Algo importante en esta clasificación es la diferencia en el conteo de blastos en medula ósea para definir la presencia de Leucemia Mieloide Aguda LMA con evolución de un Síndrome Mielodisplásico SMD o la LMA de novo que surge sin características de mielodisplasia.(Juana del Socorro García, 2006)

Leucemias mieloides agudas.

- ✚ Leucemias mieloides agudas con anomalías citogenéticas recurrentes.
- ✚ Leucemias mieloides agudas con rasgos mielodisplásicos severos multilínea previos a toda terapéutica.
- ✚ Leucemias mieloides agudas relacionadas con la terapéutica.
- ✚ Leucemias mieloides agudas referidas en la clasificación FAB (M0 a M7) incluyendo la
- ✚ Leucemia aguda a basófilos, la panmielosis con mielofibrosis y las leucemias agudas bifenotípicas.

Leucemias linfoides agudas.

- ✚ Leucemia linfoblástica aguda de precursores de célula B.
- ✚ Leucemia linfoblástica aguda de precursores de célula T.
- ✚ Leucemia de Burkitt.

Leucemias Crónicas

Leucemia Mieloide Crónica: (LMC): proliferación clonal con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas.

Características: La intensa proliferación de la serie granulocítica, que se manifiesta en sangre, médula y órganos hematopoyéticos. Presenta una evolución bifásica, con una fase crónica prolongada (años) controlable y una fase final con un

periodo corto de aceleración y crisis blástica, presenta curso agresivo y resistente a tratamiento.

Presencia de un marcador cromosómico (cromosoma Filadelfia) y/o un oncogén específico (bcr/abl). Marcador citogenético de la patología.

Leucemia linfática crónica (LLC): se caracteriza por la proliferación clonal maligna de linfocitos B maduros. Es una enfermedad propia del anciano, con cierto predominio del varón sobre la mujer.

7.2.2 Etiopatogenia

Se han descrito ciertos factores de riesgo atribuibles a la manifestación de la enfermedad, se encuentran cromosomopatías, radiaciones ionizantes, fármacos mielotóxicos (fenilbutazona, cloranfenicol y citostáticos), virus y ciertos factores genéticos (inactivación de genes supresores, activación de oncogenes).

7.2.3 Diagnóstico

Se diagnostica por Análisis de laboratorio mediante el Cuadro Hemático, Frotis de Sangre Periférica (FSP), Bioquímica y Biopsia de Medula Ósea. En el FSP se observa leucopenia, con desviación a la izquierda y presencia de blastos e inclusiones celulares, de matiz megaloblástico, debido al excesivo consumo de ácido fólico por parte de las células leucémicas; Los glóbulos rojos generalmente son normocrómicos, normocíticos. (Quintero, 2006)

La LMC, presenta un aumento marcado de la serie mieloide desplazando a la serie roja y megacariocítica. En la LLC se observa infiltración de linfocitos maduros de similares características que en sangre periférica.

La bioquímica puede presentar o no, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, hiperuricemia y aumento de LDH (lactato deshidrogenasa). En la biopsia de Medula ósea, se examina la morfología y el recuento de las líneas celulares.

El cuadro clínico está relacionado con la insuficiencia hematopoyética: anemia asociada a fatiga, diátesis hemorrágica, debido a trombocitopenia y procesos infecciosos por leucopenia. Se presentan síntomas de dolor osteo-muscular, abdominal o cefalea. Además de adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia.

7.2.4 Tratamiento.

Medidas generales: De soporte para intentar que el paciente no sucumba a los efectos del proceso, ni a los añadidos de la toxicidad del tratamiento. Se incluyendo la prevención y manejo de las infecciones, soporte nutricional, terapia del dolor.

Quimioterapia: Fármacos de acción citolítica, lo que implica un efecto terapéutico con la lisis de células tumorales y efectos tóxicos sobre el tejido sano. La actividad depende de la cinética tumoral siendo activos sobre el ciclo celular especialmente en las células que se reproducen más rápido.

En el tratamiento estándar de la LMA es recomendado el uso de la antraciclina o la mitoxantroma en combinación con la citarabina los cuales ofrecen tasas de remisión completa del 63%.(Juana del Socorro García, 2006)

Terapia transfusional: asociada directamente con las manifestaciones clínicas. Según hallazgos de laboratorio de transfundirán Globulos rojos, Plaquetas y Plasma respectivamente.

En los casos de trombocitopenia no sintomática se evitarán las transfusiones recurrentes de plaquetas para evitar la mayor exposición y sensibilización de HLA; la trombocitopenia con sangrado activo si es indicación inmediata para la transfusión de plaquetas.

Al momento de selección del componente plaquetario a transfundir es de tener en cuenta los criterios mencionados anteriormente (numeral 4.3).

Trasplante autólogo: Como opción terapéutica en pacientes con Leucemia Mieloide gracias a la baja toxicidad asociada: una desventaja es el no contar con el fenómeno inmunológico de injerto contra la Leucemia y el riesgo permanente de re-infusión de células neoplásicas.

Trasplante Alogénico: La presencia de un HLA idéntico, la progresión de la enfermedad son algunos de los criterios que dificultan un trasplante alogénico.

Según registro internacional de trasplante de medula osea (IBMTR) La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad luego de seis años en un trasplante alogénico es del 50%.

El riesgo de recaída es más bajo para pacientes con trasplantes alogénicos, comparado con los trasplantes autólogos con una supervivencia libre de enfermedad superior.(Juana del Socorro García, 2006)

7.3 Aplasia medular

Se describe por la falta de producción de las células hematopoyéticas: hematíes, leucocitos y plaquetas producidos en la médula ósea, presentándose en anemia, leucopenia y trombocitopenia. La aplasia medular puede ser adquirida, hereditaria y/o congénita.(AMA-97, 1997)

7.3.1 Etiopatogenia

Varios factores están involucrados en el desarrollo de la enfermedad: el defecto intrínseco de la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas, la reacción inmune contra las mismas y el defecto de las células del estroma de la médula ósea.

La AM adquisición su etiología se relaciona con sustancias potencialmente tóxicas ó mielosupresoras, (antibióticos, sustancias químicas, antiinflamatorios, anticonvulsivantes, insecticidas, etc.). También se ha relacionado con procesos infecciosos víricos (hepatitis, CMV, parvovirus B19, etc.), alteraciones genéticas en relación con la reparación del DNA, así como en enfermedades inmunológicas.

7.3.2 Diagnóstico

Historia Clínica: antecedentes familiares hematológicos, relación con tóxicos, infecciones, medicamentos y malformaciones.

Análisis Hematológico: Cuadro Hemático, Coombs directo, vitamina B12 sérica, folato sérico y eritrocitario, test de Ham y de sucrosa, estudio del gen PIG-A23, si es posible búsqueda de expresión de marcadores monoclonales sobre hematíes (CD 59), monocitos (CD 14) y sobre granulocitos (CD 24 ó CD 16), eritropoyetina sérica, sideremia, transferrina ferritina sérica, haptoglobina, aspirado de médula ósea y biopsia ósea.

Estudio Inmunológico: Tipaje HLA-A, B, DR en paciente y hermanos (cursar con urgencia en aplasia severa). El HLA-DR del paciente tiene que hacerse por técnica de ADN de alta resolución, condición indispensable para poder iniciar la búsqueda de donante no emparentado, inmunoglobulinas (G, A, M, E), subpoblaciones linfocitarias.

Diagnóstico de laboratorio: Balance hepático, balance renal, LDH, ionograma, proteínas totales y CPK *Serologías víricas:* Hepatitis A, B, C, mononucleosis infecciosa, CMV, parvovirus B19 y V.I.H.

Estudio citogenético: Cariotipo de sangre periférica y/o médula ósea, Investigación de roturas cromosómicas (espontáneas y provocadas).

7.3.3 Tratamiento

Medidas generales: De soporte para intentar que el paciente no sucumba a los efectos del proceso, ni a los añadidos de la toxicidad del tratamiento. Se incluyendo la prevención y manejo de las infecciones, soporte nutricional, terapia del dolor.(Dr. Sergio Machín García, 1999)

Terapia Transfusional: En los pacientes que sean candidatos al trasplante de médula ósea, han de evitarse las transfusiones y en caso de ser necesarias, se administrarán. El donante de la transfusión nunca debe ser el futuro donante de la médula ósea ni otros familiares y los componentes a transfundir deben ser des-leucocitados y en lo posible irradiados.

Quimioterapia: El tratamiento debe estar dirigido a restaurar la hematopoyesis normal; ya sea mediante tratamiento inmunosupresor TIS - quimioterapia o el Transplante de Medula Osea. (Cubillo, 2011)

La terapia inmunosupresora en pacientes sin donantes compatibles es factible siendo usadas las terapias combinadas de inmunoglobulina antitimocito más ciclosporina (primera línea) con o sin citoquinas (Filgrastimo Sargramostim), Metilpredni-solona, Alemtuzumab o Ciclo-fosfamida. (Scheinberg P, 2010)

Transplante de Medula Osea TMO: Es el tratamiento de elección en pacientes menores de 40 años que han recibido quimioterapia, reduciendo el rechazo frente al tejido. EL TMO de donante no familiar se asocia a mayor mortalidad y rechazo.(Young N, 2006)

7.4 Tromboastenia de Glanzmann

La tromboastenia de Glanzmann (TG) es definida como una tromboastenia hemorrágica hereditaria; se caracteriza por plaquetas normales que fallan en la agregación y retracción del coagulo. La TG es una enfermedad autosómica recesiva

que afecta a varones y mujeres, siendo más frecuente en consanguíneos.(Herrera, 2006)

7.4.1 Etiopatogenia

La TG es producida por la ausencia, reducción o disfunción del complejo receptor específico de membrana: glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), caracterizadas por ser receptores de adhesión. Cuando las plaquetas son activadas en el plasma, el complejo glicoproteína IIb-IIIa, experimenta uno o más cambios conformacionales para unirse al fibrinógeno. Su defecto trae como consecuencia problemas en la agregación plaquetaria.(Herrera, 2006; Wagner CL & BS, 1996)

Se caracterizan dos subtipos de TG:(Fournier DJ, 1989)

- ✚ **Subtipo I:** Ausencia en la superficie plaquetaria del complejo GP IIb-IIIa con niveles muy bajos de fibrinógeno secretados por los granulos alfa, profundos defectos en la agregación plaquetaria y retracción del coagulo.
- ✚ **Subtipo II:** El complejo IIb-IIIa puede estar presente pero marcadamente disminuido, secreción de gránulos alfa normal y retracción del coagulo parcialmente alterada. Las plaquetas tienen suficiente IIb-IIIa para formar agregados pero no microagregados.

7.4.2 Tratamiento

En cuanto a la terapéutica, la clave para el éxito es la rápida y apropiada intervención. El sangrado local puede ser tratado con medidas locales tales como selladores de fibrina. La epistaxis y el sangrado gingival son controlados en la

mayoría de los casos con taponamiento nasal o la aplicación de trombina en gel, o ejerciendo presión prolongada en el sitio del corte en la piel o boca.

Una vez el sangrado no responde a medidas locales y/o drogas antifibrinolíticas está indicado la transfusión de plaquetas. Siendo éste el primer tratamiento de elección para el sangrado; es de tener en cuenta que las múltiples transfusiones pueden inducir a la producción de anticuerpos anti GP IIb/IIIa y/o inmunización HLA y/o desarrollar refractariedad plaquetaria.

El Factor VIIa recombinante (rFVIIa) es una opción terapéutica en los pacientes con historia de isoinmunización. (Herrera, 2006) Los agentes antifibrinolíticos parecen incrementar los depósitos de α IIb β 3 de las plaquetas deficientes sobre la matriz subendotelial a través de la interacción con la fibrina formada como resultado de la producción de trombina incrementada. El rFVIIa a altas dosis puede mejorar la producción de trombina a través de la unión directa a las plaquetas activadas y o la sobreexpresión del efecto inhibidor del cimógeno FVII que puede contribuir a la eficacia terapéutica (Valdivieso Falcon Lidia Patricia, 2007).

8 GESTION CLINICA

En el proceso de mejora en la calidad asistencial en salud, tienen una participación activa todos los profesionales de la salud, que desde su campo de acción pueden intervenir directa e indirectamente en la gestión de cada uno de los procesos clínicos.

8.1 Análisis de costos

En la caracterización de propuestas que buscan alcanzar un equilibrio entre los factores económicos y clínicos que intervienen a la hora de la toma de decisiones para la implementación de acciones, surgen modelos que proponen relacionar el análisis de costo y la evaluación costo-efectividad de las prestaciones de salud; permitiendo optimizar la formulación, ejecución, control y evaluación de los presupuestos como del mismo modo valorar la efectividad de las intervenciones de salud.

De esta manera, en los análisis de costos y costo – efectividad, se encuentra una herramienta técnica importante para la formulación de estrategias que permitan evaluar económicamente las intervenciones, alcanzando los objetivos propuestos y midiendo el impacto de las acciones implementadas.

En auditorias retrospectivas en bancos de sangre; frente a las solicitudes de hemoderivados para transfundir; encontraron que un 55% de las solicitudes no era indicada, y de los concentrados eritrocitarios solicitados solo el 26% era adecuada la transfusión; lo cual generó un costo directo de los hemoderivados inadecuadamente

transfundidos por \$1.700.000.00 anuales. Para mitigar este perjuicio en el banco de sangre se propuso monitorear constantemente las solicitudes reduciendo el mal gasto y uso inadecuado de los hemoderivados del banco de sangre.(Juarez Rangel Eduardo, 2004)

En el proceso de reforma sanitaria y ante la escasez de recursos, es necesario gerenciar adecuadamente los recursos disponibles, formulando estrategias que perfeccionen y actualicen la información financiera y demás procesos internos estandarizando y simplificando acciones que armonicen el gasto y la producción.

Es de tener en cuenta que en el trasfondo de la racionalización de recursos, se busca que las entidades de salud encuentren las variables y determinantes que incidan en el mejoramiento de la calidad de la prestación del servicio, optimizando su capacidad resolutive y superando los niveles de eficiencia y eficacia.⁵

8.2 Metodología en estudios de costos

El Análisis de Costo-Efectividad es la técnica de evaluación económica en Salud más empleada, y se basa en la medición de resultado en unidades naturales, y la comparación del Costo por Unidad de Resultado entre dos o más programas o intervenciones.(Mendoza Arana Pedro, 2008)

⁵En las reformas sanitarias, priman las decisiones éticas más favorables que comprometan el estado de salud y bienestar individual y colectivo, los estudios de costos buscan un equilibrio entre las decisiones monetarias y clínicas.

Demanda la información sistemática de la organización: procesos, provisión de recursos: humano, materiales, suministros insumos directos e indirectos. (Páez Rubén L, 2008) Para la evaluación en estudios de costos se abarcan varios componentes:

Procesos: Que identifique la unidad funcional y estructural de trabajo, en la provisión de servicios (Organigrama, mapa de Procesos)

Producción en salud: Mediante el análisis de la información estadística de la unidad de salud, Evaluando el tipo y magnitud de las acciones de salud ofertadas según profesional, programa, línea de acción.

Protocolos: Información sobre los procedimientos clínicos, terapéuticos, de laboratorio y gabinete que se aplican durante las intervenciones seleccionadas.

Recursos: Recursos humanos, insumos, equipos, materiales, reactivos, etc, utilizados en la función o provisión de la prestación de salud.

Costos Directos: Intervienen directamente en la atención o actividad, siendo sus elementos constitutivos: Gastos de Personal, Suministros, Equipos.

Gastos en personal: Profesional de salud involucrando técnicos, tecnólogos y profesionales. Considerando cargo, contratación, el tiempo dedicado a la actividad y la remuneración.

Gastos en suministros y materiales de la función salud: El costo corresponde al valor de la fracción o cantidad empleada en la prestación.

Gastos en equipos: Toma el valor correspondiente a la depreciación del equipo, se estima a partir de su valor en relación con el tiempo de vida útil del equipo.

Gastos en bienes muebles: Valor correspondiente a la depreciación de bienes muebles

Costos indirectos: Contribuyen indirectamente al logro de la actividad, sus elementos constitutivos son:

Gastos de personal: Valor total asignado por costo indirecto de personal.

Gastos en servicios: servicios públicos, gastos generales de mantenimiento, vigilancia, etc.

Gastos en suministros, materiales y equipos: incorpora materiales de oficina, de limpieza, eléctricos, seguridad, computadora, copiadora, calculadora, etc.

8.3 Técnicas de evaluación económica

En la evaluación económica se comparan las diversas opciones tanto en costos, como en beneficios, midiendo la eficiencia de éstas. En las técnicas de evaluación económica se miden los costos en unidades monetarias, siendo los resultados en salud medidos en unidades diferentes. De tal manera:

Costo beneficio: unidades monetarias / unidades monetarias

Costo efectividad: unidades monetarias / unidades clínicas

Costo utilidad: unidades monetarias / calidad de vida

Minimización de costos: unidades monetarias / Efectos equivalentes

Los tipos de evaluación económica para los análisis de costo utilidad, permiten a los directores tomar decisiones teniendo en cuenta diferentes intervenciones facilitando la asignación de recursos para la maximización de los beneficios para la salud. Los estudios económicos en salud, pueden ofrecer dificultades; puesto que varios instrumentos de análisis para un mismo caso pueden ofrecer resultados variables; de ahí la importancia del conocimiento del mismo y la toma de decisión del actor.(Bernie O'Brien, 2006)

8.3.1 *Análisis costo – efectividad*

Se caracteriza por la evaluación de las intervenciones en salud, en unidades de resultado. El término efectividad es definida como la capacidad de obtener un efecto deseado, es relacionado con la eficiencia, en donde se busca obtener un efecto con el uso mínimo de los recursos posibles. Al evaluar el resultado de las intervenciones en salud, (ya sea de manera individual o colectivo) en relación con los costos, se habla de costo – efectividad; siendo un elemento importante para los programas de planificación sanitaria.(Mendoza Arana Pedro, 2008; Piédrola Gil Gonzalo, 2000)

8.3.1.1 *Relación costo efectividad*

Se tienen en cuenta varios aspectos: los cambios en el estado de salud y no a la utilidad económica, siendo atribuibles a la intervención, por lo tanto las fuentes de información para la efectividad pueden ser primarias o secundarias (mediante estudios previos propios de la institución o estudios anteriores aplicables al caso), en

donde estas mediciones tuvieron en cuenta las condiciones de campo. Es de tener en cuenta, que los estudios de costo-efectividad tienen una dimensión temporal, puesto que los análisis son de estudios retrospectivos con miras a diseñar modelos y posibles estrategias futuras, siendo de carácter prospectivo.

Para las evaluaciones económicas en salud, se tiene en cuenta los estudios de costo-efectividad y costo-beneficio donde se contrastan valores negativos o costos y los valores positivos o beneficios, siendo ambas expresadas en unidades monetarias. A diferencia de las consecuencias deseables o benéficas, son expresadas en términos de salud.

$$RAZON\ c - e = \frac{Costo\ neto}{Unidad\ Clínica} = \frac{Costo\ del\ Programa\ A - Costo\ del\ Programa\ B}{Unidad\ clínica}$$

La razón costo-efectividad (c-e) se expresa en términos monetarios (pesos, dólar) por unidades de salud. (casos evitados, años de vida ganados), siendo la mejor estrategia la que alcanza el objetivo de salud a menor costo.

Las unidades de salud, son las unidades clínicas habituales y específicos a los resultados que se busque obtener: casos prevenidos por vacunación, reducción de factores de riesgo, etc. Consiguientemente mediante el estudio costo – efectividad solo es posible comparar programas con un resultado común, que puede variar en magnitud entre las diferentes alternativas.(Fraile, 2001) Cuando se trabaja en condiciones de actuación médica como pruebas de laboratorio o ensayos clínicos, se

utiliza la denominación costo – eficacia, limitándose el termino efectividad a la consecución de objetivos en condiciones reales.

En España se realizó un estudio de costo-efectividad para evaluar el uso de un dispositivo médico: (Javier, 2008) los Desfibriladores Automáticos Implantables, una dificultad de la limitación del estudio fue la estimación del beneficio del dispositivo a largo plazo, dependiendo de la eficiencia no solo del dispositivo sino de otros factores como el riesgo de muerte súbita, el costo del dispositivo, calidad de vida, horizonte temporal y la equidad,

8.3.2 Análisis costo-utilidad

Es el tipo de análisis en que la efectividad se mide en utilidades, por ejemplo: unidades de salud ajustadas por la calidad de vida, años de vida ajustados por la invalidez. Esta es una herramienta muy útil para comparar intervenciones o programas, en donde la calidad de vida es una característica importante para el resultado en salud; permitiendo comparar entre programas con diferentes objetivos teniendo en cuenta la cantidad y calidad en salud.

8.3.3 Análisis costo-beneficio

Las variables de costos y beneficios son cuantificadas en las mismas unidades monetarias, siendo complejo medir resultado en salud monetariamente. En general son medidas por costo de patologías o complicaciones que se han evitado, siendo de riesgo no medir variables cualitativas en salud. (Javier, 2008)

RAZON c – b

$$= \frac{\text{Costo de la enfermedad sin el programa} - \text{Costo de la enfermedad con el programa}}{\text{Costo del programa}}$$

Los costos de la enfermedad incluyen los gastos realizados para el tratamiento, complicaciones y secuelas crónicas (costos directos), así como los costos derivados de la pérdida de la producción, por la incapacidad laboral transitoria o permanente o muertes prematuras (costos indirectos).

Los beneficios del programa son los ahorros que se producen a consecuencia de la ejecución del programa, es decir la disminución del costo de la enfermedad a partir de la disminución en la incidencia de la enfermedad, atribuible al programa. Los costos del programa abarcan los gastos de la intervención (personal, medida preventiva, recursos) así como gastos derivados del tratamiento de las complicaciones de la intervención.

Los beneficios pueden ser:

-  **Beneficios directos:** ahorros en el costo de los cuidados de salud, usando menos los recursos: acudiendo menos al hospital, menos consumo de medicamentos.
-  **Beneficios indirectos:** ganancias en producción para la sociedad. Es el valor monetario de la actividad ganada por la sociedad, el individuo regresa a su actividad laboral y se reducen incapacidades o muertes.
-  **Beneficios Intangibles:** No pueden ser valorados fácilmente en unidades monetarias, reducción del dolor, mejoría en el estado de ánimo.

La comparación de las consecuencias positivas y costos en iguales unidades permite evaluar el programa, si exceden los beneficios a los costos, programa con mayores beneficios sobre los costos.

8.4 Herramientas en estudios de costos

Los estudios de costo beneficio, generalmente buscan comparar opciones terapéuticas determinando las ventajas entre costos y mejora en la calidad de vida. Para la caracterización de los datos obtenidos de los estudios clínicos, se extrapola en modelos que permitan establecer la influencia a largo plazo de una determinada intervención sobre los costos y la calidad de vida (Bala M, 2006; Werner Kulp, 2005).

8.4.1 Modelo Markov

El Modelo de Markov o HMM (*Hidden Markov Model*), es una herramienta estadística utilizada para modelar parámetros desconocidos a partir de los parámetros observables, permitiendo realizar un análisis completo de la información. Los Modelos de Markov, pueden ser simples u ocultos; en donde el primero se caracteriza porque el estado es visible directamente para el observador siendo los únicos parámetros las probabilidades de transición entre estados. En el modelo oculto, el estado no es visible directamente, sino que lo son las variables influidas por el estado.

Cada estado tiene una distribución de probabilidad sobre los posibles símbolos de salida, a partir de ello, los símbolos generados por el modelo proporcionan información sobre la secuencia de estados. De ésta manera, el modelo es un proceso que estima costos y la evolución a largo plazo de patologías, basándose en el comportamiento de los estados de salud y el cambio entre los mismos determinando la influencia de intervención entre estos pasajes.

En el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir patologías de alto costo, se han realizado diversos estudios costo-económicos en la búsqueda de mejores opciones para el sistema de salud.

En Europa determinaron el costo del tratamiento de la Ezetimiba en pacientes con Enfermedad Cardiovascular que no toleran tratamientos con estatinas, analizando la respuesta al medicamento en un periodo determinado. Allí; el Modelo Markov del estudio incluía un diagrama de transición, en el que cada estado de la enfermedad se considera mutuamente excluyente, así un paciente se encuentra en un solo estado en un momento determinado. La probabilidad de transición, es la posibilidad que tiene el sujeto de pasar de un estado a otro; siendo fundamental asumir que a partir del estado de la enfermedad actual, derivaran las probabilidades futuras; representando la historia natural de la enfermedad. Finalmente se demostró la mayor costo efectividad de la Ezetimiba(Ara R Pandor, 2008).

En los estudios de análisis económico, es importante estimar el costo y la utilidad promedios por ciclo para paciente en cada estado, del mismo modo calcular el parámetro de años de vida ajustados. Los estados de la enfermedad son

relacionados con el tratamiento instaurado, puesto que pueden inducir de un estado a otro en la enfermedad y algunas otras modificar las probabilidades de transición, con lo que puede favorecerse la evolución final. Es importante clarificar los factores de riesgo en los estadios de la enfermedad, para determinar los cambios en el tiempo y medir el grado de asociación entre ellos. ⁶(Feng Xie, 2009; Salazar Juan Carlos, 2007)

El objetivo más relevante del Modelo Markov, es identificar los estadios apropiados para una intervención, conducentes a la toma de decisiones del manejo terapéutico de la enfermedad.

Un estudio realizado en Alemania, (Werner Kulp, 2005) evaluó el costo-efectividad de dos fármacos antidepresivos Escitalopramina frente a la Venlafaxine XR. Mediante el Modelo Markov y usando el árbol de decisión; este se realizó en 190 pacientes con dx Depresión Unipolar, durante 7 semanas y midió la efectividad por la respuesta completa, parcial o nula a los dos medicamentos.

Después de 6 semanas observaron que la Escitalopramina y la Venlafaxine XR obtuvieron respuesta completa al tratamiento y entre los pacientes con depresión moderada obtuvieron respuesta leve a las siguientes dos semanas del estudio. En cuanto a los costos la Escitalopramina fue más barato frente a la Venlafaxine XR. Determinaron así que ambos fármacos son la primera línea de elección en

⁶ Son mencionados los modelos de estados múltiples, siendo aplicadas en otros campos de la ciencia como Biología, Física, Farmacia, Ciencias Sociales. El Modelo de los tres Estados; pretende evaluar las metodologías estimando el conjunto de las tasas de intensidad, que gobiernan las transiciones de los sujetos dentro de un modelo múltiple de tres estados con un estado absorbente, decidiendo cual es la más adecuada.

tratamiento de la Depresión Unipolar, siendo más costo-efectivo el tratamiento con la Escitalopramina.

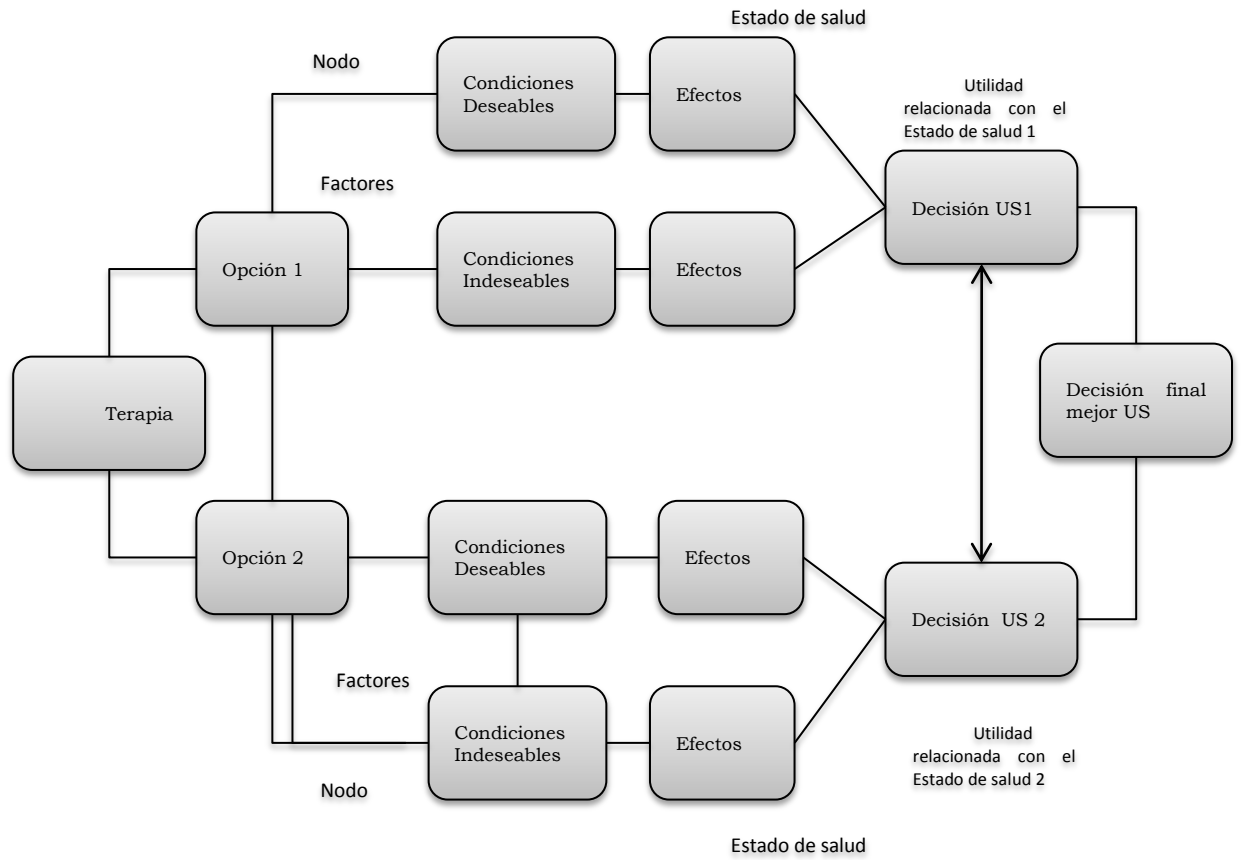
8.4.2 El árbol de decisión

Con el árbol de decisión se analiza la naturaleza del problema en cuanto a las elecciones que debemos abordar. Se avanza desde el lado izquierdo al derecho, hasta el nodo de decisión, en donde encontramos las opciones terapéuticas; Opción 1 y 2, las cuales según diferentes factores dados por el azar, dará origen a que se logren diferentes estadios y condiciones.

Situaciones que el observador no podrá controlar, dependiendo el resultado de la probabilidad. A continuación en cada una de las ramas del árbol se encontrarán los diferentes estadios de salud ya sea el 1 o 2; representando el nivel óptimo de salud luego de haber recibido terapia y el nivel de salud menor o igual respecto al que tenía inicialmente.(H del Prete Sergio, 2001).

⁷Figura 4: Esquema del árbol de decisión

⁷ Basada en las figuras de: Feng Xie Estrategias de Tratamiento 2009, pág 3-8.



Ambas decisiones ejercen una influencia directa sobre la población que puede esperarse fluya a través de las diferentes ramas del árbol de toma de decisiones; así se podrá predecir cuántos pacientes se encontrarían en cada uno de los puntos finales del árbol.

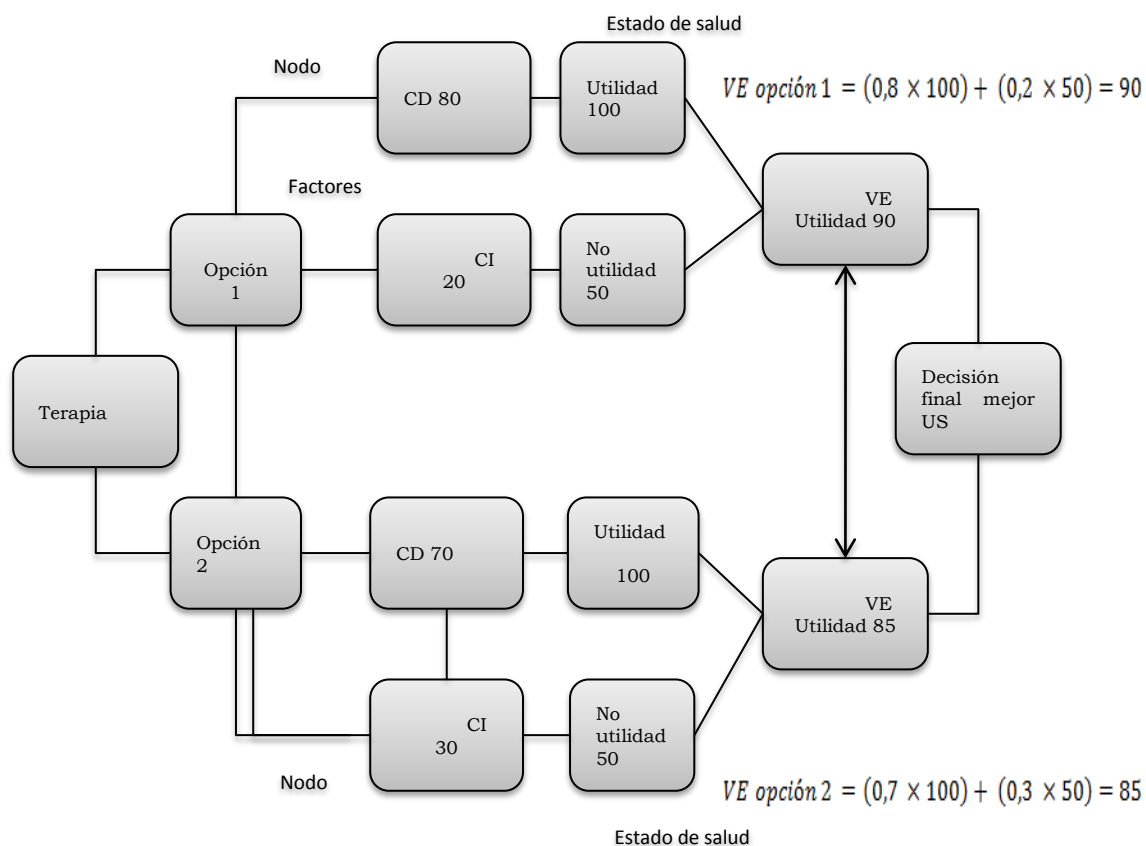
Hacia el lado derecho, de cada rama del árbol de toma de decisiones se representa la Utilidad relacionada directamente con el Estado de salud (US1-2) en particular.

En la carga de datos del árbol de decisión, se asigna un valor probable a cada opción, según los resultados esperados ya sean en condiciones deseables e

indeseables, presuponiendo que al estado de salud perfecta se da un valor de 100 y al estado de salud actual o sin mejora se da un valor de 50.

Seguidamente, la forma de resolver el árbol para la toma de decisiones surge de un proceso llamado fold back⁸; empezando por el extremo derecho hacia el izquierdo, en dirección al nodo de la toma de decisión.

⁹Figura 5: Simulación de corrida de datos en árbol de decisión



⁸En la evaluación del árbol; se determina la alternativa que maximiza la utilidad esperada, mediante un proceso de fold back o plegamiento. Esta evaluación también se hace en función de un determinado periodo de tiempo, obteniendo información del número de veces que se interviene en una población. *Análisis de Decisiones Clínicas* <http://mural.uv.es/safu/preventiva/Tema%2019.htm>.

⁹ Información Del Prete Sergio 2001, Bases instrumentales para el análisis Costo- Efectividad en Salud. pág 5 - 11.

El Valor Esperado, (VE) es equivalente a la probabilidad de que x individuos se encuentren (bajo condiciones deseables) en un estado de salud, multiplicado por el valor de la utilidad asignado a el nivel de salud ideal (100) más la probabilidad del segundo grupo (condiciones indeseables) continúen en el mismo estado de salud multiplicado por el valor de la utilidad de tal estado de salud.

Según la información obtenida se puede tomar o no la decisión de aceptar o no la opción terapéutica¹⁰; basados en criterios clínicos o económicos.(H del Prete Sergio, 2001)

En un estudio de costo – efectividad para el uso de espirinolactona en el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca(J. Soto Álvarez, 2001) usaron el árbol de decisión como modelo fármaco-económico, comparando la espirinolactona frente a un placebo en cohortes de 1000 pacientes, en un periodo de tiempo de 4,3 años (supervivencia de los pacientes con esta patología).

Se tuvieron en cuenta solo los costos directos médicos que incluían exámenes radiológicos, fármacos complementarios, y revisiones de rutina. La efectividad fue medida en años de vida ganados tras la administración de las intervenciones terapéuticas; siendo obtenido multiplicando el número de pacientes vivos al finalizar el tratamiento por los 2,3 años de vida que cada paciente tiene de supervivencia por término medio después de la finalización del estudio.

¹⁰ En el sector de salud, se encuentra la dificultad de asignar los escasos recursos; más aún cuando los resultados pueden no ser inmediatos, sino de largo plazo; es importante disponer de criterios éticamente justificables, para la toma de decisiones.

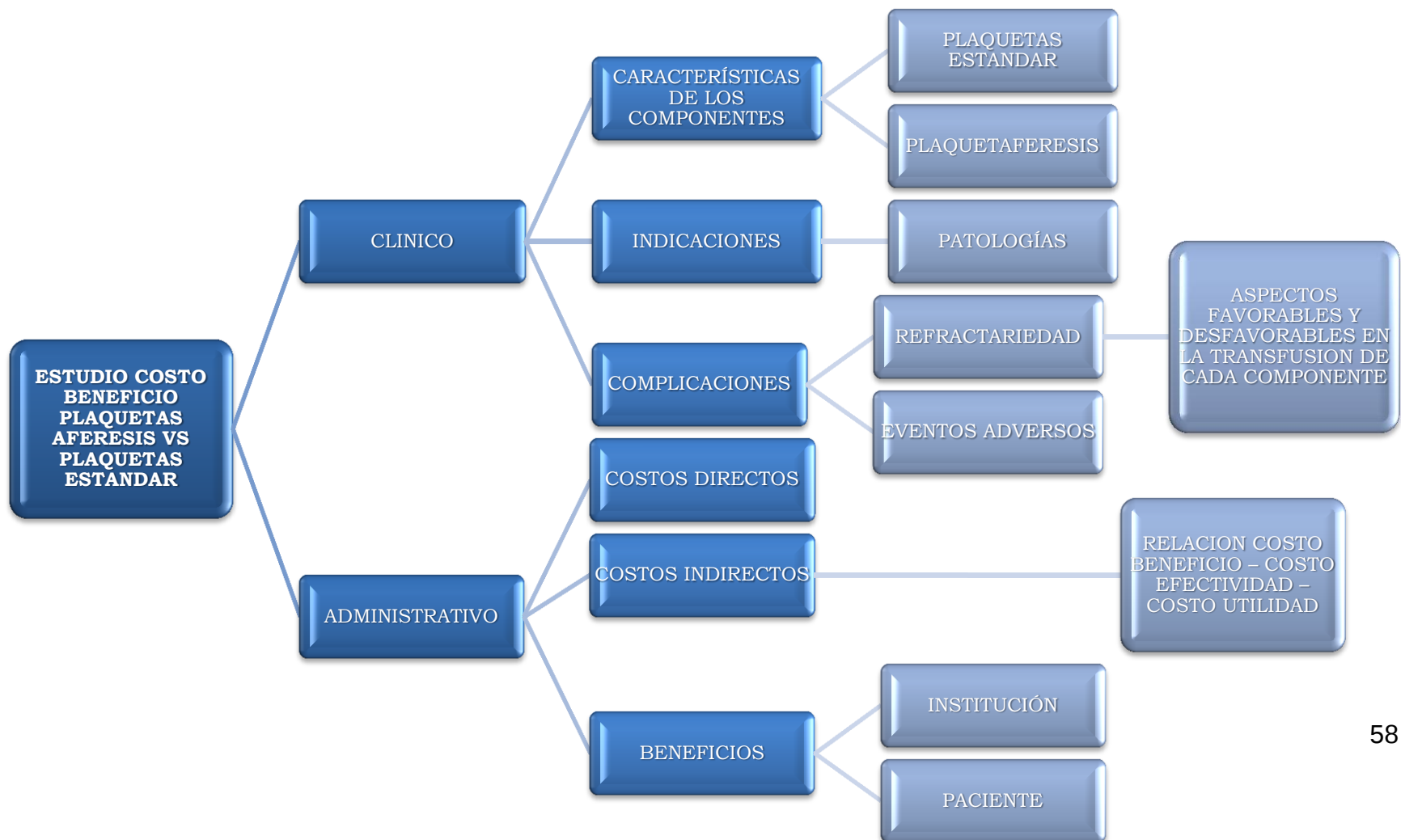
En los resultados obtuvieron que el tratamiento con la espironolactona fue más costoso a diferencia del placebo, pero los años de vida ganados fueron superiores con la espironolactona; lo que comprueba que la relación costo –efectividad es más baja en esta cohorte.

9 METODOLOGÍA

1. Revisión de documentación científica. – Esquema del marco teórico.
2. Diagrama de variables - Definición del tipo de estudio.
3. Selección de pacientes por patologías onco-hematológicas, hospitalizados en los servicios de UCI, UCI CV y Urgencias que han recibido transfusiones de PE o CUP PA.
4. Ingreso de información a la base de datos.
5. Estudio de costos simples asociados a cada opción terapéutica en condiciones deseables y no deseables; costos asociados a la terapia transfusional con Plaquetas Estándar y Plaquetas por Aféresis.
6. Establecer los resultados de: Costo beneficio y Costo efectividad.
7. Análisis de Resultados
8. Presentar elementos de juicio para la implementación de la alternativa más deseable dentro de la institución

9.1 Esquema del marco teórico

Figura 6: Esquema del marco teórico



9.2 Diagrama operacional de las variables

Tabla 1: Diagrama Operacional de las Variables

NOMBRE	DEFINICION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	RELACION	CATEGORIAS O UNIDAD	OBTENCION
Plaqueta Estándar	Preparada a partir de una unidad de sangre total contienen: $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas.	Cuantitativa	Nominal	Independiente	Transfusiones durante años 2008 – 2009 en CUC	-
Plaquetaféresis	Componente PQ equivalente a 6 PQ Estándar, son provenientes de un único donante.	Cuantitativa	Nominal	Independiente	Transfusiones durante años 2008 – 2009 en CUC	-
Patologías	Enfermedades Onco-hematológicas, en que la Transfusión de PQ está indicada	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Leucemia, PTI, Aplasia Medular CID: Coagulación Intravascular Diseminada	-
Costos Directos	Costos Implicados en el tratamiento de la trombocitopenia recibido durante la hospitalización	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Costos hospitalización, atención médica, banco de sangre	Costo Directo Total = Costos Fijos + Costos Variables

NOMBRE	DEFINICION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	RELACION	CATEGORIAS O UNIDAD	OBTENCION
Costos Variables	Costos directos asociados a la transfusión del hemoderivado que pueden variar de acuerdo a la terapia indicada: Días de hospitalización, Uso de filtro desleucocitador.	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Valor monetario	Costos directos fijos aproximación de las Tarifas EPS Sanitas de los años 2009 - 2010.
CDT Costo Directo Total	Calculo estimado sobre el Costo Directo del tratamiento del hemoderivado CUP - PE durante todas las estancias hospitalarias	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Valor monetario del CDT Hemoderivado	Costo Transfusión Hemoderivado / Número Total de Componentes transfundidos
Costos indirectos	Costos asumidos por el paciente durante su estancia hospitalaria en el manejo de la trombocitopenia.	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Días de Incapacidad, Implementos de aseo (en el hospital), Copago Hospitalización, Cama de acompañante.	Costos de la canasta familiar y tarifas de la EPS Sanitas, aproximados para los años 2009 a 2010
CIT Costo Indirecto Total	Calculo estimado a partir de los costos indirectos durante todas las estancias hospitalarias	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Valor monetario del CIT Hemoderivado	Valor Total en pesos colombianos de los Costos Indirectos

NOMBRE	DEFINICION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	RELACION	CATEGORIAS UNIDAD	OBTENCION
CMT	Número de Componentes CUP - PE requeridas en un evento transfusional	Cuantitativa	Intervalo	Dependiente	Promedio de componentes transfundidas en cada evento transfusional	Calculo de la media del total de hemoderivados transfundidos, entre la población incluida en el estudio
PET	Probables eventos Transfusionales requeridos para alcanzar la respuesta terapéutica deseada.	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Promedio del número de transfusiones realizadas	Calculo de la media del total de eventos transfusionales, entre la población incluida en el estudio
Reacción Adversa a la Transfusión	Signos y Síntomas no deseados que se presentan durante una transfusión sanguínea; pueden ser atribuibles al hemoderivado ó secundarias a su enfermedad.	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Reacciones Adversas según hemoderivado	-
Control Plaquetario	Controles de 1 a 6 horas, 7 a 12 horas y > 12 horas	Cuantitativa	Razón	Dependiente	Plaquetas por ml	Recuento de Plaquetas por laboratorio, después de haber recibido una transfusión.

Beneficios	Comparación del Costo del tratamiento de cada opción terapéutica CUP - PE, determinando el beneficio como el tratamiento de menor costo y de mejoría en la condición clínica.	Cuantitativa	Nominal	Dependiente	Razón Costo - Beneficio	Costo tto PE - Costo tto CUP / Costo tto CUP
------------	---	--------------	---------	-------------	-------------------------	--

9.2.1 Definición del tipo de estudio

Estudio costo-económico en salud, determinando y comparando el costo beneficio de la transfusión de plaquetas estándar y plaquetas por aféresis. Se realizó en la Clínica Colsanitas de Bogotá; institución hospitalaria privada de IV nivel de complejidad. Los datos recopilados comprendieron desde el periodo de Ene 2009 a Junio 2010.

Clasificación del área de estudio: Gestión clínica

Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo

9.2.1 Consideraciones éticas

El estudio costo – económico, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud en Colombia¹¹; la investigación no implica riesgo a los sujetos de estudio, puesto que al ser un estudio retrospectivo “no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran revisión de historia clínicas... otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta”.

Teniendo en cuenta, que las observaciones tienen relación con la exposición previa a determinado hemoderivado como parte de un tratamiento médico y que

¹¹ Resolución No 008430 de 1993 (4 de octubre 1993) República de Colombia, Ministerio de Salud. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en Salud.

algunos de los pacientes ya fallecieron, fue impracticable obtener el consentimiento informado. Sin embargo protegiendo la confidencialidad y privacidad de los pacientes, después de obtener la información estadística se borraron los datos personales de los sujetos incluidos en el estudio.

Para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas¹², en el desarrollo de la investigación; las Clínicas Colsanitas son instituciones que han cumplido con el proceso de Habilitación y Certificación.

De acuerdo, al evaluar el costo monetario de las dos opciones terapéuticas, según los protocolos y guías de práctica clínica de la Clínica Colsanitas, se busca obtener información que contribuya a estandarizar tratamientos médicos, beneficiando a los pacientes y a las Instituciones Hospitalarias.((CIOMS), 1991)

La información fue obtenida a partir de los sistemas de registros del laboratorio clínico, servicio transfusional e historia clínica de los pacientes.

9.2.2 Control de sesgos

Para realizar la investigación retrospectiva, se aseguró disponer de los accesos a la información estadística de la población atendida durante el periodo seleccionado en los servicios transfusionales de las Clínicas Colsanitas. También, se obtuvo el acceso a historias clínicas y al sistema de facturación lo que permitió conocer los periodos de hospitalización, estado clínico de los sujetos y costos.

¹² ABC Buenas Prácticas Clínicas, Ministerio de la Protección Social. INVIMA. Bogotá D.C 2009.

Para el control de sesgos de muestreo, se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y exclusión definidos; permitiendo que los sujetos de estudio estuvieran dentro de los parámetros indicados.

En la interpretación de resultados, se manejaron medidas estadísticas evaluando la calidad y validez de los datos.

9.3 Selección de pacientes

De la información estadística de las unidades transfusionales, se seleccionaron pacientes con diagnósticos de patologías onco-hematológicas hospitalizados en los servicios de Unidad Cuidado Intensivo, Urgencias. Hospitalización que fueron transfundidos con componentes plaquetarios ya sea Plaquetas Estándar o Concentrado Único de Plaquetas por Aféresis.

9.3.1 Criterios de inclusión:

-  Diagnóstico: onco-hematológicos: Leucemias, Síndromes mielodisplásicos, Aplasia Medular, Purpura Trombocitopénica Idiopática
-  Pacientes en tratamiento por trombocitopenias
-  Edad 15 a 58 años
-  Hospitalizados en los servicios de la Clínica Colsanitas: Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria Colombia.

9.3.2 Criterios de Exclusión:

- ✚ Pacientes que cursan procesos sépticos¹³
- ✚ Pacientes en Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
- ✚ Pacientes atendidos por consulta externa ó ambulatorios
- ✚ Niños menores de 14 años
- ✚ Pacientes transfundidos simultáneamente con Plaquetas Estándar y Plaquetas por Aféresis

Con los criterios de inclusión mencionados, se seleccionaron 58 pacientes transfundidos con PE y 15 transfundidos con CUP; seguidamente se excluyeron a quienes se transfundieron simultáneamente con CUP aféresis y PQ estándar, puesto que impedía una medición de su estado de salud atribuible a determinado hemoderivado.

A continuación, de ésta población se excluyeron pacientes que se encontraban en estados de sepsis o CID, complicaciones que por su fisiopatología inducen el consumo masivo de las plaquetas.(M.D, 2005)

De la población que superó estos filtros, se seleccionó una muestra representativa para cada caso en estudio CUP y PE; siendo para CUP 7 pacientes y para PE 17 pacientes.

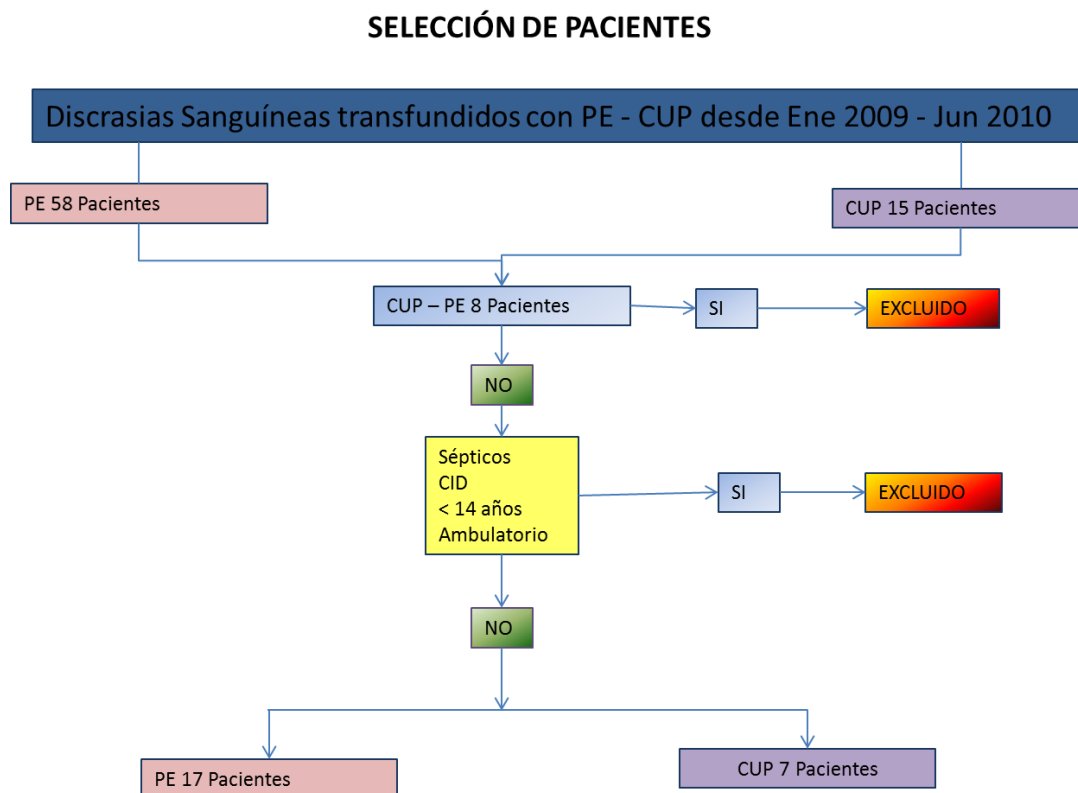
¹³ Sepsis o SIRS (Síndrome Inflamatorio de respuesta Sistémica), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes de la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica.

Muestra:

✚ 17 pacientes transfundidos con Plaquetas Estándar (PE)

✚ 7 Pacientes transfundidos con Aféresis (CUP PA)

Figura 7: Selección de Grupo de Estudio



9.3.3 Determinación de la efectividad y beneficio:

La evaluación de la mejoría en el estado de salud, se intentó determinar calculando el Incremento en el Recuento Corregido (IRC) de plaquetas, cálculo realizado con el conteo de plaquetas antes y después de la transfusión. Sin embargo, en los registros de laboratorio, se encontró que no a todos los pacientes

se les realizó un recuento de plaquetas inicial y final a la transfusión; obstaculizando la medición del IRC.

Ante la imposibilidad de medir el IRC, se decidió determinar el Incremento en el Recuento plaquetario, revisando si los pacientes tenían un registro del conteo de plaquetas de las 1 a 6 horas – 7 a 12 horas y 24 horas, posterior a la transfusión de los hemoderivados. Es de aclarar qué; aunque a no todos los pacientes se les realizó un control en el conteo de plaquetas en las horas mencionadas, fue más factible la medición de la misma.

Un segundo parámetro en la medición del estado de salud fue la presencia de Reacciones Adversas Transfusionales, atribuibles a cada hemoderivado; así se separaron los pacientes que presentaron RAT de aféresis y de plaquetas estándar; siendo la RAT una condición indeseable en la transfusión del hemoderivado.

9.4 Ingreso de información a la base de datos.

La información se recolectó a partir de los informes estadísticos mensuales de los servicios de transfusión de la Clínica Colombia y Clínica Reina Sofía, tabulándose en una hoja de cálculo excell.

Los datos obtenidos se clasificaron así:

 Año

 Clínica

- ✚ Mes
- ✚ Nombre
- ✚ ID: Identificación
- ✚ DX: Diagnóstico
- ✚ No PE: No transfusiones de Plaquetas Estándar recibidas en cada evento transfusional
- ✚ No CUP PA: No transfusiones de Plaquetas Aféresis recibidas en cada evento transfusional
- ✚ Control 1 - 6 horas: recuento de plaquetas durante las primeras seis horas después de la transfusión.
- ✚ Control 7 – 12 horas: recuento de plaquetas realizado entre las siete y doce horas después del evento transfusional
- ✚ Control > 12 horas: recuento de plaquetas realizado en un lapso superior a las 12 horas después de la transfusión.
- ✚ Incremento: Porcentaje de Incremento de plaquetas después de una transfusión.
- ✚ Costo Directo: valor monetario del evento transfusional calculado por los valores directos fijos y variables asociados al evento transfusional.
- ✚ Costo Indirecto: valor monetario del evento transfusional

Simultáneamente se seleccionaron los pacientes que han recibido tratamiento con PE o CUP PA y han presentado Reacciones Adversas a la Transfusión.

Tabla 2: Pacientes transfundidos con plaquetas estándar

Año	Mes	No transf	ID	Dx	No PQ	Control 1-6 h	Control 7-12 h	Control > 12h	% Incremen	C Directo	C Indirecto

Tabla 3: Pacientes transfundidos con Plaquetas por Aféresis

Año	Mes	No transf	ID	Dx	No PQ	Control 1-6 h	Control 7-12 h	Control > 12h	% Incremen	C Directo	C Indirecto

Tabla 4: Pacientes que presentaron Reacciones Adversas a la Transfusión

AÑO	CLINICA	NOMBRE	ID	DX	No PE	REACCIONES	REACCION	IMPUTABILIDAD	GRADO

9.5 Estudios de costos simples

9.5.1 Relación de costos directos en transfusión de PE y CUP PA en condiciones deseables

Los valores monetarios fueron calculados en pesos colombianos; con base al promedio tarifario de los años 2009 y 2010 de la EPS Sanitas; cifras llevadas al valor 2010 para ser equivalentes.

Costo Directo Total= Costos fijos + Costos variables

Tabla 5: Costos Directos Fijos

COSTOS FIJOS	
Plaqueta	71082,5
CUP PA	340587,5
Insumos Hospitalarios	20500
Aplicación de Plaquetas	10130
Hemoclasificación ABO	6250
Cuadro Hemático	8070
Interconsulta Especialista	22640
	67590

Tabla 6: Insumos Hospitalarios

Insumos Hospitalarios	
Guantes (par)	1500
Yelco	3000
Equipo de transfusión	15000
Gasa (paquete)	1000
Insumos Hospitalarios	20500

Tabla 7: Costos Directos Variables

COSTOS VARIABLES	
Día hospitalización atribuido transfusión	133670
Honorario Medico Diario Especialista	21480
Equipo Filtro Des-leucocitador PQ	255683
	410833

9.5.2 Relación de costos directos en transfusión de PE y CUP PA en condiciones no deseables

Los costos directos en condiciones no deseables; están relacionados con pacientes que presentaron Reacciones Adversas a la Transfusión (RAT).

Tabla 8: Costo Aproximado del manejo de una RAT

REACCION ADVERSA A LA TRANSFUSIÓN	
Estudio Microbiológico	16300
Parcial de Orina	5580
Cuadro Hemático	7800
Transaminasas TGO-TGP	12940
SOLU CORTEF 100MGVIAL X 2ML	13306
	55926

9.5.3 Relación de Costos indirectos en transfusión de PE Y CUP PA

Los costos indirectos no son directamente relacionados con el tratamiento de la patología. No se incluyen valores intangibles: dolor al sufrimiento del estado de salud del paciente, ansiedad y angustia que genera el proceso por ser difíciles cuantificar.

Los Costos Indirectos fueron asociados al paciente; es decir el costo que asumía éste, según determinado hemoderivado; los valores fueron aproximados entre los años 2009 y 2010. De tal manera se incluyeron:

🚦 Incapacidad: ¹⁴cálculo del (25%) valor del día laboral multiplicado por el promedio de eventos transfusionales necesarios para el tratamiento con determinado hemoderivado.

Día laboral asumido por el paciente = \$16.866 x 25%

Incapacidad PE = 16.866 x 25% x 4,3

¹⁴ Acuerdo 0260 del 17 de Marzo de 2004 Por el cual se define el régimen de pagos compartidos y cuotas moderadoras dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud.

$$\text{Incapacidad CUP} = 16.866 \times 25 \% \times 1,1$$

📌 Implementos de aseo: cálculos hechos con base en a productos de la canasta familiar: Jabon, crema dental, cepillo dental, shampoo, crema corporal.

📌 Cama de Acompañante: valor del permiso de acompañante en una noche de hospitalización en las clínicas, multiplicado por el promedio de eventos transfusionales necesarios para el tratamiento con determinado hemoderivado.

$$\text{Valor cama} = \$63.100$$

$$\text{Caso transfusiones con PE} = \$63.100 \times 4,3$$

$$\text{Caso transfusiones con CUP} = \$63.100 \times 1,1$$

📌 Copago Hospitalización: El copago es dado por tarifas de afiliados beneficiarios a la EPS Sanitas, con ingreso mínimo de 2smlv; quienes deberán cancelar los el 11,5% del valor de la hospitalización. De tal manera el copago fue calculado:

$$\text{Costo Directo Total de la transfusión de PE ó CUP x Posibles Eventos Transfusionales) * 11,5\%}.$$

Tabla 9: Costos Indirectos para cada hemoderivado

COSTOS INDIRECTOS	PE	CUP PA
Incapacidad	18131	4638
Implementos de aseo	40000	40000
Acompañante	271330	69410
Copago Hospitalización	72051	97461
TOTAL COSTOS INDIRECTOS	401512	211509

10 RESULTADOS

10.1 Valor de los costos directos e indirectos del programa

De los pacientes seleccionados, se cuantifico el valor del tratamiento terapéutico de cada uno, así:

1. El costo directo por cada evento transfusional se calculó a partir de multiplicar el número de plaquetas transfundidas en un evento transfusional por el valor de la plaqueta, después sumando el valor de los costos directos fijos y variables estimados.

$CD = (No\ PQ\ (CUP\ ó\ PE) \times Valor\ componente) + Costos\ Fijos + Costos\ Variable.$

2. El Costo Indirecto Total del tratamiento de cada paciente, se calculó multiplicando el Número de eventos transfusionales por el valor de los costos indirectos estimados.

$CIT = (Número\ de\ Transfusiones \times Costos\ Indirectos)$

3. Después se dividió el valor total del tratamiento entre el número de componentes que el paciente había recibido; así se obtuvo el valor monetario aproximado del Costo Directo e Indirecto de la transfusión de una Plaqueta Estándar y un CUP Aféresis.

$Costo\ Directo\ PE = CDT / No\ PE$

Costo Indirecto PE = CIT / No PE

Costo Directo CUP PA = CDT / No CUP PA

Costo Indirecto CUP PA = CIT / No CUP PA

Tabla 10: Cálculo del Costo Programa de Transfusión con Plaquetas Estándar.

NOMBRE	No TRANSFUS	Datos				C DIRECTO T	C INDIRECTO T
		Suma de COSTO DIRECTO	Suma de No PE	Promedio de No PE2	Suma de COSTO INDIRECTO		
Paciente 26	6	6.069.251	45	7,5	14454435	134.872	1.927.258
Paciente 14	5	4.382.425	28	5,6	10037802	156.515	1.792.465
Paciente 19	5	4.951.085	36	7,2	10037802	137.530	1.394.139
Paciente 62	5	5.164.333	39	7,8	10037802	132.419	1.286.898
Paciente 40	3	2.572.589	16	5,3	3613609	160.787	677.552
Paciente 48	3	3.141.249	24	8,0	3613609	130.885	451.701
Paciente 63	3	2.217.177	11	3,7	3613609	201.562	985.530
Paciente 15	3	2.714.754	18	6,0	3613609	150.820	602.268
Paciente 68	3	2.075.012	9	3,0	3613609	230.557	1.204.536
Paciente 18	2	2.378.496	20	10,0	1606048	118.925	160.605
Paciente 13	2	1.738.754	11	5,5	1606048	158.069	292.009
Paciente 64	2	1.809.836	12	6,0	1606048	150.820	267.675
Paciente 27	2	2.378.496	20	10,0	1606048	118.925	160.605
Paciente 06	2	1.809.836	12	6,0	1606048	150.820	267.675
Paciente 58	2	1.738.754	11	5,5	1606048	158.069	292.009
Paciente 32	2	1.809.836	12	6,0	1606048	150.820	267.675
Paciente 42	2	1.738.754	11	5,5	1606048	158.069	292.009
Total general		48.690.634	335	6,4	75484270	145.345	11.716.961
						152.545	526.985

Después de hallar el costo directo del tratamiento de cada paciente se halló el costo promedio de la transfusión de un hemoderivado;

$$\text{Costo Directo Total} = \text{Suma del costo Directo} / \text{Suma de PE}$$

$$x = 152.545 \quad DE = 27.008 \quad CV = 18\%$$

Siendo la media del Costo Directo Total de la transfusión de PE \$152.545, el Coeficiente de Variación 18% indica que los datos son homogéneos.

El costo indirecto se halló de la misma manera:

Costo Indirecto Total= Suma del costo Indirecto / Suma de PE

x= 1.335.532 DE= 2.653.288 CV= 199% Me= 526.985

Los datos son heterogéneos siendo el Coeficiente de Variación 199%, de tal manera se toma la Mediana como referencia para el Costo Indirecto de la transfusión de PE \$526.985

Tabla 11: Calculo del Costo del Programa de Transfusión de Plaquetas por Aféresis

Datos							
NOMBRE	No TRANS	Suma de COSTO DIRECTO	Suma de No CUP	Promedio de No CUP2	Suma de COSTO INDIRECTO	C DIRECTO T	C INDIRECT T
Paciente 52	1	819.011	1	1,0	225423	819.011	225.423
Paciente 58	1	819.011	1	1,0	225423	819.011	225.423
Paciente 18	1	819.011	1	1,0	225423	819.011	225.423
Paciente 65	26	23.337.798	32	1,2	152386124	729.306	225.423
Paciente 02	1	819.011	1	1,0	225423	819.011	225.423
Paciente 57	1	1.159.598	2	2,0	225423	579.799	225.423
Paciente 07	1	819.011	1	1,0	225423	819.011	225.423
Total general		28.592.449	39	1,2	153738663	733.140	225.423
						767.162	225.423

Se halló el Costo Directo promedio de la transfusión de un CUP;

Costo Directo Total= Suma del costo Directo / Suma de PE

x= 767.162 DE= 91117 CV= 12%

Siendo la media del Costo Directo Total de la transfusión de CUP \$1767.162 y el Coeficiente de Variación 12% indica que los datos son homogéneos.

El costo indirecto:

Costo Indirecto Total= Suma del costo Indirecto / Suma de PE

x= 225.423 DE= 0 CV= 0%

Así, el Costo Indirecto de la transfusión de CUP es \$225.423

10.2 Condiciones no deseables - eventos adversos

De los pacientes transfundidos con CUP y PE se seleccionaron quienes presentaron Reacción Adversa a la Transfusión.

Tabla 12: Reacciones Adversas a la Transfusión

ANO	CLINICA	NOMBRE	ID	DX	No PE	REACCIONES	REACCION	IMPUTABILIDAD	GRADO	COSTO
2009	CUC	Paciente 04	205750	PURPURA	26	1	ALERGICA LEVE	DEFINITIVA	3	55926
2009	CUC	Paciente 18	19073611	LEUCEMIA PROMELOCTICA	11	2	ALERGICA	DEFINITIVA	3	111852
2009	CUC	Paciente 44	41691331	TROMBOCITOPENIA	4	1	ALERGICA	DEFINITIVA	3	55926
2010	CRS	Paciente 37	35499161	LEUCEMIA MEOIDE AGUDA		3	ALERGICA LEVE	PROBABLE	3	167778
2010	CRS	Paciente 21	19314402	MELOMA MULTIPLE		1	FEBRIL NO HEMOLITICA LEVE	PROBABLE	3	55926
2010	CRS	Paciente 28	20293156	MELOMA MULTIPLE		1	EN ESTUDIO	EN ESTUDIO		55926

De los pacientes seleccionados, presentaron reacciones adversas 6 pacientes que se transfundieron con Plaquetas Estándar; ningún paciente transfundido con CUP Aféresis presentó Reacción Adversa.

Las Reacciones Adversas fueron clasificadas en 4 Alérgicas, 1 Febril no hemolítica y 1 en estudio; estas reacciones transfusionales no fueron atribuidas a la calidad de los hemoderivados; sino al paciente.

Se calcularon los costos directos de las Reacciones Transfusionales:

DE: 46.791 CV:56% media:\$83.889 Mediana:\$55.926

Al tener un CV superior al 20% se toma la mediana como dato de referencia siendo el valor de los costos directos de la Reacción Transfusional \$ 55.926.

10.3 Análisis de datos:

Según los datos obtenidos se estimaron:

 *Cantidad Mínima Terapéutica - CMT:*

Número mínimo de plaquetas requeridas en un evento transfusional. Calculado a partir del promedio de plaquetas transfundidas en cada evento transfusional. (No de Componentes PE - CUP)

 *Posibles Eventos Transfusionales - PET:*

Número probable de eventos transfusionales requeridas para alcanzar un nivel terapéutico óptimo.

Calculado a partir del promedio del número de transfusiones realizadas para alcanzar un nivel terapéutico deseado. (No de transfusiones)

✚ Valor monetario de los costos directos totales de cada opción terapéutica:

Dado por multiplicar la CMT de componentes requeridos en una transfusión por el costo directo de la transfusión del hemoderivado y los PET requeridos.

10.4 Valor del tratamiento trombocitopenia con CUP – PE para la Institución.

Teniendo en cuenta que para calcular el Costo Total se aplica la fórmula:

$$\text{Costo Total} = \text{Costos Directos} + \text{Costos Indirectos}$$

Se evitó caer en un sesgo por comparación de datos; puesto que en este caso no es viable; ya que los costos Directos son relacionados con la Institución y los Costos Indirectos relacionados con el paciente, entonces, se infiere el cálculo del valor del tratamiento con cada opción terapéutica para la Institución, así:

$$\text{Costo del Tratamiento para la Institución} = \text{CMT} \times \text{PET} \times \text{CD}$$

Tabla 13: Comparación costos tratamiento CUP- PE para la Institución

VALOR DEL TRATAMIENTO PARA LA INSTITUCION				
COMP	CMT	PROMEDIO P E T	C DIRECTO TRANS	VALOR TRATAMIENTO
C UP	,2	1,00	767162	920.594,40
P E	,4	3,10	152545	3.026.492,80

En primera instancia el costo directo del CUP (\$767.162) es superior al de PE (\$152.545), sin embargo, al entrar a revisar los eventos transfusionales terapéuticos necesarios, y la cantidad mínima terapéutica de plaquetas, los costos de la transfusión de Plaquetas estándar son superiores a los de Aféresis.

En un tratamiento con PE, los pacientes requieren ser transfundidos mínimo 3,1 veces y en cada evento con 6,4 plaquetas. Mientras que para con CUP se requieren 1,2 vez ser transfundido y con 1aféresis.

Así, el costo del tratamiento que asume la Institución, con Plaquetas Estándar es superior al Costo del tratamiento con Plaquetas por Aféresis; siendo más conveniente en el centro hospitalario ésta última.

10.5 Valor del tratamiento trombocitopenia con CUP – PE para el paciente.

Fue hallado de multiplicar el Costo Indirecto por el Promedio de eventos Transfusionales.

$$\text{Costo del Tratamiento para el paciente} = PET \times CI$$

Tabla 14: Valor del tratamiento para el paciente – Costos Indirectos

VALOR DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE			
COMP	COSTO INDIRECTO	PET	COSTO TOTAL INDIRECTO
CUP	225423	1,00	225.423,0
PE	526985	3,10	1.633.653,5

En cada transfusión del hemoderivado el paciente asume: en el caso de PE el Costo Total Indirecto \$1.633.653,5 y CUP \$ 225.423.

Se podría considerar un beneficio monetario para el paciente, la diferencia de costos indirectos de los casos de CUP - PE, siendo el valor monetario ahorrado por el paciente si es transfundido con CUP.

Tabla 15: Beneficio monetario: Costo ahorrado por el paciente si es transfundido con CUP

VALOR DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE				
COMP	COSTO INDIRECTO	PET	COSTO TOTAL INDI	AHORRO
CUP	225423	1,00	225.423,0	1.408.230,5
PE	526985	3,10	1.633.653,5	

10.6 Costos de la Institución en relación con bancos de sangre prestadores

Al comparar los precios por los cuales el Banco de Sangre de la Clínica Colsanitas compra los componentes a otras instituciones y el precio que paga la EPS a la institución por los hemoderivados, se obtuvo:

Para el caso de CUP: la Institución compra el componente en \$ 575.000 y la EPS lo paga en \$ 340.587, lo cual genera una pérdida para la Institución; caso

contrario, ocurre con PE la institución compra el componente en \$ 33665 y la EPS lo paga en \$ 71082, en éste caso es una ganancia para la Institución.

Tabla 16: Calculo de la Reducción de Costos del Banco de Sangre al no comprar hemoderivados a Otras Instituciones

	V COMPRA OI	PAGO EPS	REDUCCION DE COSTOS
CUP	575000	340587,5	-234412,5
PE	33665	71082,5	37417,5

Se evidencia entonces, el valor que asume el banco de sangre por la compra de CUP a otras instituciones \$ 234412,5. En el caso de PE el banco de sangre adquiere una ganancia de \$ 37417,5.

10.7 Relación costo – beneficio

Las unidades de Costo y Beneficio se cuantificaron en las mismas unidades monetarias. Así, una vez determinados los costos del tratamiento para la trombocitopenia se analizó la relación Costo - Beneficio; siendo el beneficio el ahorro consecuente con la implementación del programa en la Institución. (mejora en la condición clínica, ahorro en el costo del tratamiento).

$$RAZON\ c - b = \frac{Costo\ del\ tratamiento\ sin\ el\ programa - Costo\ del\ tratamiento\ con\ el\ programa}{Costo\ del\ programa}$$

CT sin el programa= costo del tto con (PE) Plaquetas Estándar

CT con el programa= costo del tto con (CUP PA) Plaquetas por Aféresis

Costo del programa= Costo del Tratamiento del programa

$$RAZON\ c - b = \frac{3.026.296,8 - 920.594,4}{920.594,4}$$

$$RAZON\ c - b = 2,29$$

De tal manera, el costo del tratamiento con el programa de CUP PA es 2,29 veces menor que el tratamiento con PE.

Los resultados tangibles para el beneficio fueron medidos con base a los resultados de los valores de costos directos, determinando beneficios en términos monetarios para la Institución.

10.8 Relación costo - eficacia

$$RAZON\ c - e = \frac{Costo\ neto}{Unidad\ Clínica} = \frac{Costo\ del\ Programa\ A - Costo\ del\ Programa\ B}{Unidad\ clínica\ A-B}$$

Costo del programa A = Costo del tratamiento con PE

Costo del programa B = Costo del tratamiento CUP PA

Unidad Clínica: Recuento Plaquetaria p A – Recuento Plaquetaria p B

La razón costo efectividad (c-e) se expresa en términos monetarios por unidad de salud (recuento plaquetaria), siendo la mejor estrategia que alcanza el objetivo de salud a menor costo.

Los resultados del incremento en el recuento plaquetario, no fueron homogéneos y no presentaban validez. Ante los resultados obtenidos para el Incremento en el Recuento Plaquetario, las Unidades clínicas no fueron determinadas, por ende el estudio de Análisis Costos_ Eficacia no se realizó; únicamente se determinó el estudio de Costo - Beneficio.

11 ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El tratamiento con Plaquetas Estándar, a largo plazo es más costoso para la institución; en donde se requiere una dosis mayor del hemoderivado CMT: 6,5 (Cantidad Mínima Terapéutica) con un intervalo más frecuente PET: 3,1 (Probables Eventos Transfusionales); a diferencia del manejo con CUP componente de mayor valor pero que requiere menor dosificación y menos eventos transfusionales CMT: 1 PET: 1,2. De igual forma, el costo asumido por los pacientes es mayor en el tratamiento con PE que el tratamiento con CUP.

De igual manera, al entrar al detalle del valor del tratamiento para cada una de las opciones terapéuticas, a primera instancia si observamos los Costos Directos Totales de cada hemoderivado, el valor del CUP Aféresis resulta más elevado (\$767.162) que el tratamiento con PE (\$152.545), pero al tener en cuenta la CMT y el PET necesarios para alcanzar el nivel terapéutico deseado, los valores monetarios cambian sustancialmente; siendo dos veces más económico (Razón Costo – Beneficio 2,29) transfundir CUP que PE.

En la investigación se encontró que; pese a que hay protocolos clínicos, cada especialista tiene un manejo diferente según el caso, así, la información del recuento plaquetario no fue determinado según la literatura para la medición del Índice Recuento Corregido (IRC); éste factor dificultó determinar una verdadera

respuesta al tratamiento y por ende, también expresarla en términos de costo efectividad.

H. Schrezenmeier (Seifried, 2010) refiere que la seguridad, eficacia y calidad de ambos hemoderivados, tienen un nivel de respuesta terapéutica adecuado, sin ser uno superior sobre otro. Así mismo, recomienda considerar las necesidades y consideraciones específicas clínicas, como la incidencia de pacientes refractarios, inmunocomprometidos, disminución de CMV; eligiendo los productos con base a la disponibilidad e indicación médica.

Surge la idea de continuar con estudios prospectivos en los Servicios Transfusionales y Bancos de Sangre, como la determinación por inmuno-genética de la aloinmunización HLA, desarrollo HPA, frente a la exposición de transfusión de CUP y PE que permita evidenciar el desenlace clínico, gestionar los riesgos inherentes a la transfusión y promover la producción de determinado hemoderivado.

12 CONCLUSIONES

Se infiere, que si la Institución inicia un tratamiento con CUP Aféresis a pacientes que tengan características clínicas similares a los del grupo de estudio, ahorraría más recursos en el costo de los cuidados de salud, siendo éste un beneficio directo para el Centro Hospitalario.

La escasa producción de las Plaquetas por Aféresis ó CUP, incide en la baja disponibilidad del mismo en la hemoterapia y en el alto costo que asume el Banco de Sangre al adquirir el componente de otros proveedores, factor que se puede controlar aumentando la captación de donantes específicos y seguros para CUP.

La hemoterapia con Plaquetas Estándar, no se descarta en pacientes que tengan otras condiciones clínicas, en donde, puede ser más costo-beneficio, siendo necesario estudios posteriores que lo sustenten. Sin embargo, la producción del componente debe continuar, para responder ante las necesidades e indicaciones clínicas.

Son pocos los estudios de costos que se realizan en la práctica clínica, en el día a día se los profesionales de la salud que conocen de cerca las patologías, observan que tratamiento ofrece más y mejores resultados para la Institución y el paciente, pero no tienen las herramientas para tomar o justificar actos clínicos favorables para el sistema de salud.

Como parte de la estrategia de elegir un hemoderivado en el manejo de la trombocitopenia CUP y PE, es de tener en cuenta factores clínicos y costo económicos. Clínicamente, las diferencias varían en cuanto al desarrollo de aloinmunización HLA o sensibilización HPA, dado por la exposición a múltiples donantes caso del tratamiento con PE, riesgos que inciden en la refractariedad plaquetaria y que disminuyen con el tratamiento con CUP. Los factores Costo – Económicos, ya mencionados, radican en decidir por un tratamiento óptimo que a mediano plazo contribuya al sostenimiento económico de la Institución.

13 RECOMENDACIONES

En el manejo de la trombocitopenias con hemoderivados de pacientes con diagnósticos onco-hematológicos, se sugiere transfundir Concentrado Único de Plaquetas por Aféresis CUP PA, al ser un componente que proviene de un único donante, disminuye los factores de riesgo de sensibilización con antígenos HLA, la aloinmunización y refractariedad plaquetaria.

Simultáneamente, según el Valor del tratamiento de las dos opciones analizadas, los costos de transfundir CUP PA son menores a largo plazo en comparación con los costos de transfundir PE, siendo determinados los beneficios para ambas partes en un lapso de tiempo.

Es importante considerar el realizar estudios costo-económicos prospectivos aplicados a otras patologías y condiciones clínicas; como la sensibilización frente antígenos HLA, desarrollo de anticuerpos fenotipo Rh en población poli-transfundida ó mujeres en edad fértil, determinando los costos directos e indirectos e implementar protocolos de manejo transfusional, definiendo las mejores medidas de salud y otros índices, que permitirían ayudar a la toma de decisiones administrativas en actos clínicos.

Es de considerar, la formulación de estrategias que permitan optimizar los recursos económicos de la Institución, para disminuir la compra de hemoderivados y buscar alternativas más eficaces para la prestación de servicios de salud; en donde exista el beneficio mutuo entre el paciente y el Centro Hospitalario. Cabe la

posibilidad, de diseñar un programa de implementación de Plaquetaféresis en la Institución, de esta manera se reduciría la pérdida de recursos económicos que genera la compra de componentes a otras entidades.

14 BIBLIOGRAFIA

- (CIOMS), C. d. O. I. I. C. M. (1991). Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos. *CIOMS - OMS* (pp. 29).
- AMA-97, A. E. d. P. (1997). Protocolo de Estudio y Tratamiento de Aplasia Medular Adquirida. *Sociedad Española de Hematología Pediátrica.*, 1 - 20.
- Ara R Pandor, A. T., Paisley S, Duenas A. (2008). Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and stain intolerance or contraindications: a Markov Model (structured abstract). *American Journal of Cardiovascular Drugs.*, 8(6), 419 - 427. doi: <http://ez.urosario.edu.co:2134/10.1002/14651858>
- Bala M, M. (2006). El Modelo de decisión Markov permite la Selección Óptima de Tratamientos para cada Estado de Salud. *Pharmacoeconomics*, 24(4), 345 - 354. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada (2006).
- Bolan CD, G. S., Cecco SA, Oblitas JM, Rehak NN, Leitman, & SF:. (2001). Comprehensive analysis of citrate effects during plateletpheresis in normal donors. *Transfusion*, 41, 1165 - 1171.
- Bolgiano DC, L. E., Slichter SJ. . (1989). A model to determine required pool size for HLA-typed community donor apheresis programs. . *Transfusion*, 29(306 - 310).
- Bravo Lindoro Amalia, M. J. D. L., Medina Macias Margarita Leticia, Bejar Ramirez Sergio. (2006). Aferesis de Componentes sanguíneos. *Revista Mex Instituto Seguros Sociales, Vol 44*, 77 - 80.
- Colombia, S.-M. d. S.-R. d. (2001). *Los Bancos de Sangre en Vigilancia de la Salud Pública de las enfermedades transmitidas por la sangre.*
- Cubillo, A. B. (2011). Aplasia Medular Adquirida- Caso Clínico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*, 68(598), 295 - 300.
- De Rie MA, v. d. P.-v. D. C., Engelfriet CP, von, & AE:, d. B. (1985). The serology of febrile transfusion reactions. *Vox Sang*, 49, 126 - 134.
- De Wildt-Eggen J, N. S., Schrijver JG, van Marwijk KM,, & Bins M, v. P. H. (2000). Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. *Transfusion*, 40, 398 - 403.
- Despotis GJ, G. L., Dynis M, Baorto D, Spitznagel E:. (1999). Adverse events in platelet apheresis donors: A multivariate analysis in a hospital-based program. *Vox Sang*, 77(24 - 32).
- Dr. Sergio Machín García, D. E. S. y. D. E. D. B. (1999). Aplasia Medular. *Revista Cubana de Hematología - Inmunología - Hemoterapia*, 15(2), 79 - 90.
- Dutcher JP, S. C., Aisner J, Wiernik PH. (1981). Alloimmunization following platelet transfusion: The absence of a dose-response relation-ship. *Blood*, 57, 395 - 398.

- Engl, N. (1997). The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *Journal Med*, 337, 1861 - 1869.
- Feng Xie, G. B., Nazila Assasi, Kathryn Gaebel. (2009). Cost - utility of infliximab an adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 7(20), 1 - 8.
- Fournier DJ, K. A., Castaldi PA et al. (1989). A variant of Glanzmann's Thrombasthenia characterized by abnormal glycoprotein IIb-IIIa complex formation. *Thromb Haemost*, 62(977 - 983).
- Fraile, B. B. (2001). *Epidemiología Clínica aplicada a la toma de Decisiones en Medicina*. Navarra - España.
- Gmür J, v. F. A., Osterwaider B, et al. (1983). Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: A prospective study of thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood*, 62, 473 - 479.
- Godeau B, F. P., Seror T, et al. (1992). Platelet alloimmunization after multiple transfusions: A prospective study of 50 patients. *British Journal Haematology*, 81, 395 - 400.
- H del Prete Sergio, F. Y. (2001). Modelo Simplificado de Evaluación Económica en Salud para Médicos: Una Metodología básica. [\[www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/.../DeLPrete.doc\]](http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/.../DeLPrete.doc). 1-20.
- Heddle Nancy M, A. D. M., Boye Diana, Weibert Kathryn, Resz Ilona, Dumont Larry J. (2008 July). Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion*, Vol 48, 1447 - 1458.
- Herrera, R. N. H., A.E. Fuentes, C.M, et al. (2006). Tromboastenia de Glanzmann Actualización y revisión a propósito de un caso. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional*, 7(1), 9 - 15.
- Hod Eldad, S. J. C. U. M. C.-N. Y. P. H. (2008 May). Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*, Vol 142, 348 - 360. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07189.
- Howard JA, P. H. (1978). The natural history of alloimmunization to platelets. *Transfusion Medicine*, 18, 496 -503.
- Ishida A, H. M., Wakui M, et al. (1998). Clinical factors influencing post-transfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation—a prospective analysis. *Transfusion*, 38, 839 - 847.
- J. Soto Álvarez, F. G. V. (2001). Análisis coste-efectividad del uso de espironolactona en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Anales de Medicina Interna*, 18(8), 421 - 425.
- Janice G. McFarland, M. (2008). Platelet and Granulocyte Antigens and Antibodies AABB Technical Manual (16 ed., Vol. 16, pp. 525 - 546).
- Javier, G. G. F. (2008). Evaluación económica de los desfibriladores automáticos implantables. *Revista Española de Cardiología*, 8, 9A - 21A.
- Joanna Mary Heal, N. B. (2004). Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews*, 18, 149 - 165.

- Juana del Socorro García, J. R., Jorge Duque, et al. (2006). Consenso colombiano de hematología y oncología sobre el diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes adultos. *Revista Colombiana de Cancerología*, 10(4), 223- 233.
- Juarez Rangel Eduardo, C. J. V., Marin Rafael, Sanchez Guerrero Sergio. (2004). Auditoría transfusional retrospectiva en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. *Revista Investigación Clínica*, Vol 56(1), 38 - 42.
- Kerkhoffs JL, E. J., Schipperus MS, van Wordragen-, Vlaswinkel RJ, B. R., Harvey MS, de Vries RR, Barge R, van, & Rhenen DJ, B. A. (2006). A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood*, 108, 3210 - 3215.
- Koch HM, A. J., Drexler H, Eckstein R, Weisbach V.: (2005). Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. *Int J Hyg Environ Health*, 208, 489 - 498.
- Koerner TAW, V. T., Wacker KE, Strauss RG. (1988). The predictive value of three definitions of platelet transfusion refractoriness. *Transfusion*, 28, 335.
- L. Barbolla. Hospital de Móstoles, M. M. M. P. (2007). TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS, PLASMA Y COMPONENTES PLASMÁTICOS, Y GRANULOCITOS. [Cientific]. *Transfusion*(Hemo-Institut Grifols. Banco de Sangre. Clínica Corachan. Barcelona).
- L. Madero, J. M., J. Sevilla. (2001). Púrpura Trombocitopénica Idiopática: Controversias. *BSCP Can Pediatría*, 25(2), 291 - 302.
- Luna Mendoza Lucía, R. S. L., Suaste Mendoza Maria Luisa, Cruz Rodriguez Lidia. (2007). Aferesis Plaquetaria. [Trabajo de Revisión]. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica.*, Vol 15(Núm 3), 89 - 93.
- M.D, B. I. (2005). Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica*, 2(8), 164 - 178.
- Mendoza Arana Pedro, M. M. (2008). Economía de la Salud. Análisis de Costos y Análisis Costo Efectividad. [Revisión]. *Gerencia en Salud*, 1-11.
- My. (SM) Laura Aldana Vilas, L. G. L. M., My(r) Pedro Casanova Sotolongo, Dr. Pedro Casanova Carrillo, Lic. Carlos Casanova Carrillo, y My (SM) EulaliaGarcía Gutiérrez. (2002). Síncope vasovagal como fenómeno médico frecuente. *Revista Cubana Hospital Militar Central*, 31, 4.
- Páez Rubén L, V. M. E. (2008). El Analisis de Costos y la Efectividad de las Intervenciones en Salud. [Revisión]. *Gerencia en Salud*, 1 - 13.
- Pedro Casanova Sotolongo, L. A. V., Gilda Lima Mompó, Pedro Casanova Carrillo y Carlos CasanovaCarrillo. (2003). Manejo del síncope vasovagal en la atención médica primaria. *Revista Cubana Med Gen Integral*, 19, 3.
- Protocolo para el reporte de Reacciones Adversas a la Donación RAD de Sangre Total y por Aferesis. Guía de Manejo (2007).
- Piédrola Gil Gonzalo, S. S. L., Navas Alcalá E. (2000). *Medicina Preventiva y Salud Pública* (10 ed.). Barcelona - España.
- Quintero, M. V. (2006). Diagnóstico práctico de las leucemias mieloides agudas. *Revista Colombiana de Cancerología*, 10(4), 282 - 290.

- Rebulla, P. (1993). Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion. *Medicine Transfusion*, 3, 91 - 93.
- Roback John D, M., Rae Combs Martha,MT(ASCP) SBB; Grossman Brenda J,MD,Hillyer Christopher D, MD. (2008). Technical Manual AABB
- Salazar Juan Carlos, I. P. R., Calvo, Enrique. (2007). Modelo Markov de tres estados: comparación de parametrizaciones de la tasa de intensidad de transición. Aplicación a datos de artritis reumatoidea. *Revista colombiana de Estadística.*, 30(2), 213 - 229.
- Scheinberg P, C. J., Sloan EM, 14. et al. (2010). Association of Telomere Length of Peripheral Blood Leukocytes with Hematopoietic Relapse, Malignant Transformation, and Survival in Severe Aplastic Anemia. . *JAMA*, 304(12), 1358 - 1364.
- Seifried, H. S. E. (2010). Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sanguinis*, 15. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01295
- Shahnaz AL Bulushi, M. T. (2008, June). Aphaeresis Experience at Central Blood Bank. *Community Health Disease Surveillance*, 17, 5 - 6.
- Slichter SJ, D. K., Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao, KJ, K. T., Lee E, McFarland J, McCullough J, Rodey G., & Schiffer CA, W. R. (2005). Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, 105, 4106 - 4104.
- Stroncek David F, R. P. T. L. (2007 Aug). Platelet transfusions. *Medicine Transfusion*, Vol 370, 427 - 445.
- Tinmouth, A. T., Semple, E., Shehata, N. & Branch, D.R. (2006). Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services Research and development Symposium. *Medicine Transfusion Review*, 20, 294 - 314.
- Urbina Adriana, P. O., Palomino Fernando. (2003). Transfusión de sangre almacenada, efectos colaterales. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional*, Vol 51(2), 103 - 108.
- Valdivieso Falcon Lidia Patricia, A. H. R., Contreras Maldonado Roxana. (2007). Tromboastenia de Glanzmann. *Pediatrica*, Vol 9(2), 70 - 73.
- Wagner CL, M. M., Nedblock DS, Weisman HF, Collier, & BS, J. R. (1996). Analysis of GP IIb / IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood*, 88, 907 -914.
- Werner Kulp, J.-M. G. v. d. S., Wolfgang Greiner. (2005). Cost- Effectiveness of Outpatient Treatment in Depressive Patients with Escitalopram in Germany. *The European Journal of Health Economics*, 6(4), 317 - 321. doi: 10.1007/s10198-005-0306-1
- Young N, C. R., Scheinberg P. (2006). Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 108, 2509 - 2519.