UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Recomendaciones basadas en la evidencia de terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría

Carlos Alberto Pardo González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de pediatría
Oncohematologia Pediátrica
Bogotá, Colombia
2013

Recomendaciones basadas en la evidencia de terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría

Carlos Alberto Pardo González
Código: 05599196

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Oncohematólogo pediatra

Directora:
DRA. ADRIANA LINARES BALLESTEROS
ONCOHEMATOLOGA PEDIATRA
Codirectora:
MARCELA TORRES
QF. MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina Departamento de pediatría
Oncohematología pediatrica
Bogotá, Colombia
2013

Resumen

Objetivo: Desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de tres hemocomponentes específicos (glóbulos rojos, plaquetas y crioprecipitados) y además el uso de hemocomponentes irradiados en el paciente oncológico en pediatría.

Métodos: Luego de analizar los aspectos más usuales relacionados con la terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría, se decidió abordar y formular las preguntas clínicas, para luego conducir de forma secuencial y organizada la revisión sistemática de la literatura publicada. Con toda esta información se realizó la extracción y adaptación de los aspectos relevantes usando algunas instrumentos específicos epidemiológicos y así contestar las preguntas de investigación con niveles de evidencia y grados de recomendación.

Resultados: se obtuvo la evidencia suficiente para considerar las recomendaciones planteadas en las preguntas de investigación, todas con niveles y grados de evidencia sobre las indicaciones transfusionales de los hemocomponentes mencionados en oncología pediátrica

Conclusiones: a pesar de las limitaciones encontradas Este trabajo representa un enfoque específico basado en la evidencia sobre la terapia transfusional para niños con cáncer. Aunque algunas de las recomendaciones son similares a las planteadas en adultos, hay diferencias claves en múltiples áreas. . Por último es importante aclarar que para la ejecución de esta serie de recomendaciones se requiere una estricta interpretación de los resultados obtenidos y así lograr una adecuada implementación al contexto local.

Palabras clave:

Transfusión, glóbulos rojos, plaquetas, crioprecipitados, hemocomponentes irradiados niños, cáncer.

Abstract

Purpose: To develop an evidence-based recommendation for the use three specific blood components (Red Blood Cell, Platelet and Cryoprecipitate) in addition the use of Irradiated Blood components in pediatric oncologic patient.

Methods: After that considering the most common issues related to transfusion therapy in pediatric oncology patients, were a Developed key clinical question, conducted systematic reviews of the published literature, and compiled evidence summaries. With this information extraction was performed and adaptation of relevant aspects by using some specific tools epidemiological, and so answers the research questions with levels of evidence and grades of recommendation.

Results: Successfully evidence was obtained to consider the recommendations proposed in the research questions, the strength of the recommendation and level of evidence are presented on indications mentioned in the transfusion of blood components in pediatric oncology**.**

Conclusion: Despite the limitations encountered this work represents an evidence-based approach to transfusion therapy to children with cancer. Although some recommendations are similar to those referred in adults, there are key distinctions in multiple areas. Finally it is important to note that the implementation of this set of recommendations requires a strict interpretation of the results and thus to obtain adequate Implementation to local context.

Keywords:
Transfusion, Red Blood Cell, Platelet and Cryoprecipitate, Irradiated Blood components, pediatric, cancer.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	V
Introducción	1
1. Justificación	3
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo genral	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. Marco teórico	9
3.1 Marco conceptual	9
4. Métodos	15
4.1 Formulación de la pregunta clínica	16
4.2 Preguntas de investigación	16
4.3 Formulación de la pregunta en formato pico	16
4.4 Búsqueda de la evidencia	16
4.5 Muestras	17
4.6 Selección prelimnar de estudios	18
5. Resultados	19
6. Metodología	45
7. Resultados	46
8. Cronograma	61
9. Presupuesto	62
10. Conclusiones	63
Anexos	65
Bibliografía	79

Introducción

A pesar del conocimiento actual que abarca los principios de inmunotolerancia integrados en el trasplante alogénico de un tejido transitorio, sumado al estudio biológico estricto que comprende técnicas moleculares que buscan minimizar los riesgos potenciales de la terapia transfusional; todavía no es del todo seguro realizar esta terapia. Cada vez más los reportes de la literatura buscan determinar las pautas transfusionales que permitan generar recomendaciones claras en torno a este tema. Todo esto se hace aún más importante en oncología, ya que este tipo de pacientes cuenta con factores de riesgo que impactan la sobrevida en el momento de decidir el uso de esta estrategia terapéutica en particular.

Datos como el de la encuesta Europea de anemia en cáncer que evaluó 15.367 pacientes en un estudio prospectivo sobre la incidencia y prevalencia de este síndrome, reportando una prevalencia de 39% con un 10% de esta población que tuvo niveles por debajo de 10g/dL en un periodo de estudio de 6 meses, con una incidencia de anemia en pacientes con cáncer del 53.7% con 15.2% con niveles por debajo de 10g/dL. La mayoría de estos datos son tomados de la población adulta con cáncer, sin embargo, pueden permitirnos acercarnos a la magnitud e importancia del tema y si a estos datos les sumamos que solo el 38.9% de pacientes con anemia fueron tratados y de estos el 14.9% recibieron terapia transfusional entendemos la importancia que tiene definir los parámetros transfusionales en pacientes oncológicos en pediatría (1).

Y si a lo anterior le sumamos la dificultad de realizar ensayos clínicos controlados en pediatría sobre este tema y que la justificación primordial para el uso de componentes sanguíneos se basa en estudios de cohorte, que no permiten sustentar sus conclusiones con la mayor evidencia disponible. Aunque al validar estas prácticas se encuentra que el éxito asociado a esta terapia se puede medir por la contribución en la sobrevida de pacientes con diferentes neoplasias, estos datos pueden dar conclusiones con poco valor epidemiológico y por esto ser poco reproducibles. Basados en la importancia crucial que tiene este tema en la terapéutica oncológica actual se han generado las guías de práctica clínica que son recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para orientar en la toma de decisiones adecuadas cuando el paciente tiene una entidad determinada.

1. Justificación

A pesar de los progresos en terapia transfusional en el mundo, entre los que se destacan los avances en la detección de agentes infecciosos potencialmente trasmisibles todavía sigue existiendo un alto riesgo lesivo asociado al uso de esta herramienta terapéutica, este problema se encuentra apoyado en que los países en desarrollo no han generado una legislación que apoye conductas acordes con los adelantos científicos actuales. Si a este aspecto fundamental le sumamos que la terapia transfusional en Latinoamérica muestra unas cifras preocupantes relacionadas con la inoportunidad, insuficiencia, cobertura limitada, baja calidad y alto costo (12). Y además como se describe en la revisión sistemática realizada por Knight y colaboradores. Quienes establecen una prevalencia de anemia en los pacientes con cáncer estudiados entre el 30 al 90% junto a otros reportes que no solo permiten determinar que en estos pacientes frecuentemente requieren soporte transfusional para compensar diversos grados de falla medular13. Es por esto que es importante lograr el uso racional de estos recursos basado en la comprensión de sus indicaciones, beneficios y riesgos.

Los datos Reportados en la página Oficial de la OMS en Noviembre de 2009. Muestra que las tasas de donación siguen siendo inferiores a 1% de la población, asociado a que el 65% de las donaciones de sangre se hacen en países desarrollados, en este documento también se describe que los índices más bajos de donación se observaron en los países en desarrollo 2.3/ 1000 habitante(12). En este reporte también se describe que solo el 87% en países en desarrollo de las donaciones fueron analizadas de acuerdo a procedimientos básicos de garantía de la calidad Si a estos datos le sumamos los aportes del boletín del grupo cooperativo iberoamericano de medicina transfusional quienes describen las recomendaciones de la OMS del 2004 en torno a la disponibilidad de sangre para una población era de 40 a 50 unidades por cada 1.000 habitantes. Y que en Colombia el promedio nacional era de 10 unidades de sangre por cada 1.000 habitantes, muy por debajo de la media recomendada la Organización Panamericana de la Salud (2004) (14.)

Por último en el estudio conducido por Cremieux y colaboradores que busco determinar el costo de una transfusión en pacientes con neoplasias durante un año fiscal en Estados unidos se reporta que la transfusión de una unidad de glóbulos rojos empaquetados para un paciente pediátrico tienen un costo aproximado de 568 dólares y en promedio establece que un paciente con neoplasias hematolinfoides requiere 7.1 unidades por año y con un tumor solido requiere en promedio 4.7 unidades por año ; aunque estos valores varían según el tipo de tumor y los protocolos de quimioterapia dependientes de cada centro analizado(15).Estas cifras permiten establecer una razón adicional para instaurar recomendaciones claras y objetivas en torno a las indicaciones transfusionales en el paciente oncológico pediátrico.

Y si a toda esta realidad planteada le sumamos los riesgos que trae consigo la transfusión de hemoderivados como se describe en la guía de práctica clínica de la AABB (American Association of Blood Banks) 2012. que al ser comparados con otros eventos fatales se demuestra que hay mayor riesgo de sufrir un evento mortal derivado por la transfusión que por ejemplo sufrir un evento catastrófico por un accidente aéreo, describiendo en este mismo artículo que el riesgo residual de transmitir el virus de inmunodeficiencia humana fue de 6.8 por 10 millones de componentes transfundidos durante el periodo del 2007 al 2008 y un riesgo residual para la transmisión del virus de la hepatitis B de 1 en 282.000 componentes sanguíneos transfundidos. Al describir los eventos adversos transfusionales no infecciosos la incidencia reportada para el 2009 de TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) fue de 0,81% (IC 95 % del 0.44 al 1.49) por 10.000 componentes sanguíneos transfundidos esto se caracteriza un poco mejor si se determina que 8.1 personas transfundidas padecerán toda la morbimortalidad que trae consigo TRALI de 100.000 componentes totales transfundidos.(16) De esta manera podremos dimensionar la necesidad que tiene el grupo medico de obtener la mejor evidencia en torno a las practicas más usuales en la terapia transfusional del paciente oncológico en pediatría.

Para lograr los objetivos planteados en el trabajo se desarrolló un conjunto de recomendaciones sistemáticas basadas en la evidencia que permiten tomar decisiones rápidas y precisas en torno al tema planteado, utilizando el proceso estricto de medicina basada en la evidencia para el desarrollo de un documento que genera una serie de recomendaciones en torno a las preguntas planteadas en este trabajo, con la intensión

de ser de ayuda a la toma de decisiones sobre la atención medica cumpliendo con validez y reproducibilidad sin olvidar la posibilidad de actualización no superior a 3 años de este documento.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia sobre cuatro indicaciones precisas de terapia transfusional en oncología pediátrica.

2.2 Objetivos Específicos:

- Generar recomendaciones en torno al uso de tres hemocomponentes específicos en oncología pediátrica tomando en cuenta el contexto regional.

- Revisión de la literatura en torno a las intervenciones terapéuticas del uso de hemocomponentes irradiados en el paciente oncológico en pediatría.

3. Marco teórico

3.1 Marco conceptual

3.1.1 Terapia transfusional en paciente oncológico en pediatría:

Una definición apropiada para los términos que abarcan la terapia transfusional es la establecida por el Consenso de la Sociedad Paraguaya de Pediatría. Que la determinan como el uso de componentes sanguíneos obtenidos a partir de donantes con el fin de reemplazar transitoriamente deficiencias adquiridas o congénitas de los hemocomponentes (2). Al definir este concepto se debe relacionar con las diferentes etapas fisiológicas que determinan la madurez en términos fisiológicos del paciente en pediatría, y posteriormente resaltar las diferencias hematopoyéticas y el estado de inmunodepresión que generan las neoplasias en este grupo de pacientes en particular; junto a la interacción permanente con los agentes farmacológicos específicos usados en el paciente oncológico en pediatría

Productos transfusionales: El término de hemoterapia implica el uso de sangre total cada vez menos indicada y los componentes sanguíneos particulares que permitan mantener un adecuado volumen intravascular, una entrega de oxigeno efectiva y el mantenimiento permanente de la hemostasia. De esta manera los diferentes componentes transfusionales buscan suplir de forma particular cada una de estas necesidades fisiológicas. En orden de uso extendido de los componentes sanguíneos encontramos que los glóbulos rojos empaquetados, las plaquetas y el plasma fresco congelado son los más comunes (3).

Glóbulos rojos empaquetados Desleucocitados (GREDL): Este componente sanguíneo encargado del transporte de oxígeno a los diferentes tejidos es obtenido de la sangre total mediante técnicas de centrifugación. Lo que implica que este hemocomponente se encuentra combinado con un gran contenido de leucocitos, por lo

que existen indicaciones obligatorias en torno a la depleción leucocitaria que determina un nivel máximo de depleción leucocitaria establecido como parámetro internacional < 1 x 10^6 por unidad de glóbulos rojos con un volumen establecido de 250 cc.(3) Estos estándares internacionales han permitido una reducción de las reacciones transfusionales e inmuno-modulación más efectiva; ya que se disminuye la carga de citoquinas que potencialmente podrían ser transfundidas con un volumen mayor de leucocitos por unidad de glóbulos rojos transfundida. Este efecto se ve reflejado con la disminución actual en la tasa de reacciones febriles. Todo este efecto es más seguro al realizar la leucofiltracion de los hemocomponentes en las transfusiones pediátricas que busca además de potenciar los efectos inmunomoduladores dados por una mayor filtración de leucocitos, permite obtener componentes con reducción del riesgo potencial de transmisión de citomegalovirus en receptores negativos para este virus. Además de las medidas descritas se indica el uso de irradiación con 25 Gy rayos gamma en pacientes pediátricos inmunocomprometidos como en inmunodeficiencias severas en pacientes en estado postransplante de medula ósea y en linfoma de Hodgkin entre otras indicaciones (4).

Plaquetas: Elemento fundamental para el mantenimiento funcional de la hemostasia. Este componente se obtiene de sangre total o por técnica de aféresis, la diferencia entre estos dos tipos de obtención radican en que las obtenidas de sangre total exponen al receptor a varios donantes, mientras las adquiridas por aféresis son obtenidas de un solo donante el cual es intervenido usando 2 vías venosas; la primera permite el paso a través de un sistema separador de células especificas por centrifugación, logrando remoción de plaquetas sobre los otros componentes celulares los cuales son devueltos al donante por la segunda vía venosa (4). De esta forma se logra reducir el riesgo de exposición a agentes infecciosos que pueden generar patologías infecciosas tan severas que pueden conducir a un síndrome de sepsis en los pacientes que requieran de esta intervención(5) y a elementos inmunológicamente activos para el receptor que pueden desencadenar reacciones de respuesta antígeno anticuerpo que llevan al descenso progresivo del conteo plaquetario total; partiendo de la base que existe mayor riesgo de generar anticuerpos contra las plaquetas donadas por varios individuos con cargas inmunológicas distintas que de un solo individuo en el caso de la aferesis. La efectividad de una transfusión de plaquetas de 6 X10^9 plaquetas por Kg de peso debe incrementar el conteo de plaquetas en 30 x 10^9 plaquetas totales y de esta manera garantizar de forma

teórica el efecto hemostático que se busca al indicar la transfusión de este hemocomponente en particular. (6).

Plasma fresco congelado: Es obtenido de la separación por centrifugación de sangre total o por aféresis, logrando un contenido promedio entre 200 a 250 cc. Para obtener este hemoderivado el producto conseguido debe ser almacenado a una temperatura de 18 C o menos dentro de las 8 horas de la obtención. Si se garantiza este proceso este producto puede ser almacenado por un año. Las indicaciones generales para el uso de este hemocomponente es la reposición de factores (II, V, VII, VIII, IX y XI) en caso de requerir la reposición del factor especifico en un paciente con sangrado activo, si existe urgencia quirúrgica, en casos seleccionados de transfusión masiva, y por último en caso de terapias anticoagulante combinadas para el manejo de trombosis en pacientes con deficiencia de proteína C y S o Antitrombina III. (6)

Crioprecipitados: se obtienen a partir de plasma fresco congelado luego de someterlo a un proceso de descongelamiento a temperaturas entre 1°C a 6°C para después eliminar el sobrenadante y así volverlo a congelar para mantenerlo a -18 ^{o}C consiguiendo un volumen efectivo entre 10 a 15 ml y poder ser preservado por máximo un año a esta temperatura. Este hemocomponente contiene la fracción crioglobulínica del plasma. Los estándares internacionales determinan que una unidad de crioprecipitados debe contener un mínimo de 80 U.I. de factor VIII, y una cantidad variable de fibrinógeno, aunque esta no debe ser menor a 100 mg/unidad. También contiene factor Von Willebrand, un 30% de factor XIII y fibronectina. Los crioprecipitados están indicados en pacientes con deficiencia de los factores contenidos en caso de no contar con los factores específicos y en disfibrinogenemia, hipofibrinogenemia o afibrinogenemia esta última indicación es muy relevante para los pacientes que se encuentran recibiendo la enzima antineoplásica L- asparaginasa dentro de los protocolos de quimioterapia. (6)

Hemocomponentes irradiados: La enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión (EICH-AT) es una complicación fatal que se presenta posterior a una transfusión de un hemocomponente que contiene linfocitos T y además existe disparidad en los antígenos de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. Es así como se define que el riesgo inherente a una transfusión de presentar esta complicación depende del número y la viabilidad de linfocitos T y también de la susceptibilidad del receptor y el

grado de disparidad del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) entre el donante y el paciente. El número mínimo de linfocitos T transfundidos necesarios para provocar EICH-AT es desconocido; además todos los hemocomponentes, incluyendo concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas y concentrados de granulocitos, contienen linfocitos T viables e inmunocompetentes y por esto pueden estar implicados en el desarrollo de EICH-AT. (7,8)

Esta complicación se caracteriza por presentar compromiso multisistemico que clásicamente incluye piel, sistema gastrointestinal e hígado asociado a una profunda hipoplasia de medula ósea lo que provoca una mortalidad hasta del 90%. Con la aparición de la leucodeplecion universal se ha reportado un descenso muy importante de esta complicación sin alcanzar a abolirla como un riesgo asociado a la transfusión. Es así como en este momento se indica a irradiación como la mayor tecnología para prevenir EICH-AT asociado a la transfusión de hemocomponentes ya que es capaz de inactivar los linfocitos residuales (8).

En este momento se conoce que tanto la irradiación gamma como los rayos X son válidas para prevenir EICH-AT (8) por esta razón existen varios estudios en los que se evalúa la dosis adecuada que inhiba la actividad de los linfocitos T y que al mismo tiempo permita la viabilidad de los hemocompoentes . Si bien hay variabilidad en relación a la dosis determinada y la conservación de la función y viabilidad de los hemocomponentes, se han generado múltiples recomendaciones que han permitido estandarizar esta práctica (7). Por ejemplo Se describe en la literatura que la sobrevida de los glóbulos rojos disminuye con la irradiación 658 y que la misma afecta la membrana eritrocitaria provocando una pérdida de potasio intracelular y un incremento de Hb libre en plasma. 659 660 De estos efectos de la irradiación sobre los glóbulos rojos se determina el tiempo máximo de almacenamiento de los hemocomponentes luego de la irradiación, por el contrario no se ha descrito EICH--AT relacionada con transfusión asociada con crioprecipitados, plasma fresco ni con otros derivados sanguíneos como concentrados purificados de factores de coagulación o inmunoglobulinas.

Por ultimo en pacientes oncohematologicos en pediatría la mayoría de los casos de EICH-AT han sido reportados en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Los casos reportados distinguen patologías oncohematologicas como leucemias agudas

bajo intenso tratamiento de quimioterapia. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin, con su asociado estado de inmunodeficiencia. Si bien los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin parecen ser menos susceptibles a adquirir EICH-AT, algunos casos también han sido reportados. Por ultimo algunos tratamientos en particular como los análogos de la purina (drogas altamente inmunosupresoras), como la fludarabina, se relacionan como factor de riesgo (7). En cuanto a los tumores sólidos los tratamientos con quimioterapia actualmente combinan fármacos que cada vez más son intensamente mieloablativo e inmunosupresor, condición que los hace susceptibles a desarrollar EICH-AT. Y esta condición permite entender que ya existen algunos reportes en la literatura de casos en pacientes con neuroblastomas y rabdomiosarcoma (7).

Es importante anotar que esta guía asume de forma operativa que los componentes sanguíneos son leucoreducidos siguiendo los parámetros internacionalmente aceptados de $<5X10^6$ leucocitos en por lo menos 99% de componentes con el 95% de confianza (9) Como es descrito en la Revisión sistemática de la literatura de Simancas y Col 2012.(10) esta estrategia aporta un descenso en las complicaciones transfusionales tanto infecciosas como no infecciosas, aunque en dicho estudio no se consiguió realizar un análisis estadístico significativo por la gran heterogeneidad en los estudios analizados, se logró comprobar que esta medida usada particularmente en glóbulos rojos empaquetados disminuye el riesgo de reacciones alérgicas asociadas a la transfusión.(10)

3.1.2 Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) son herramientas usadas para la construcción de recomendaciones que se desarrollan mediante un proceso sistemático buscando una solución adecuada simple y dinámica, basada en las diferentes opciones diagnósticas o terapéuticas según sea la condición clínica que se esté evaluando. En efecto esta herramienta metodológica se orienta hacia la obtención y análisis de la mejor evidencia disponible para el manejo del problema de salud planteado como una pregunta de investigación (11). Es así como el fundamento principal de las GPC se encuentran en establecer directrices flexibles que sirvan en el quehacer clínico a la hora de decidir la actuación más indicada a un paciente en general. Recordando siempre que son pautas que no pretenden atar el juicio clínico, si no que su interés es buscar la mayor

experiencia publicada en torno a un tema y de esa manera establecer una respuesta común en la que el resultado final se espera sea el mejor.
Para lograr estos objetivos se cuenta con herramientas epidemiológicas que describen y conducen los pasos fundamentales para la generación de guías de práctica clínica buscando en principio encontrar toda la evidencia publicada sobre el tema seleccionado, para luego depurar esa búsqueda y con está lograr analizar todos los escritos que exploren el tema en particular. La evaluación de estos documentos debe hacerse mediante las más rigurosas estrategias y así encontrar la más objetiva y reproducible evidencia.

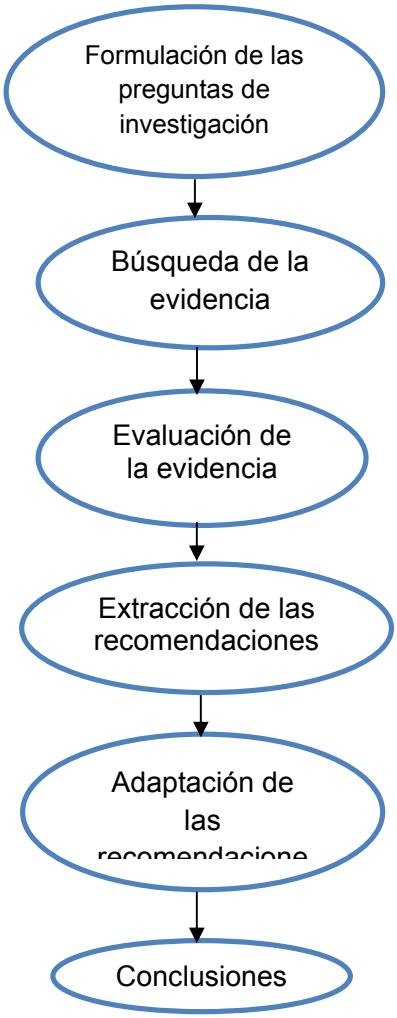
En este trabajo se planteó el uso de conceptos básicos en Hemoterapia anudado a varias herramientas epidemiológicas y con estos dos elementos contestar cuatro interrogantes puntuales alrededor de la terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría, no sin antes hacer una valiosa aclaración con la cual no se pretende con este documento realizar una guía de práctica clínica, si no se plantea efectuar una serie de recomendaciones en torno al tema indicado.

4. Métodos

Este estudio se basa en la identificación sistemática y posterior revisión de la literatura para así generar recomendaciones basadas en la evidencia sobre las indicaciones de terapia transfusional en pacientes oncológicos en pediatría buscando específicamente contestar cuatro preguntas de investigación sobre terapia transfusional en pediatría tomando como base de organización el siguiente mapa de decisiones (ver figura 1).

Figura 1. Mapa de decisiones del Grupo de recomendaciones analizadas con base en las preguntas de investigación

FASES:



Adaptado de: Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud Colombiano (11).

4.1 Formulación de preguntas clínicas

Luego de analizar los aspectos más usuales relacionados con la terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría, se decidió abordar y formular las cuatro preguntas clínicas.

4.2 Preguntas de investigación

1. ¿Cuáles son las indicaciones de trasfundir Glóbulos Rojos desleucocitados en los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?
2. ¿Cuáles son las Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?
3. ¿Cuáles son Indicaciones transfusionales de crioprecipitados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?
4. ¿Cuáles son las Indicaciones transfusionales de productos irradiados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?

4.3 Formulación de preguntas en formato pico

Una vez establecidas las preguntas clínicas y siendo determinados los desenlaces asociados a cada pregunta, se realizó el formato PICO/PECO para las preguntas clínicas con las adaptaciones correspondientes para cada tipo de pregunta (ver anexo 1) (11).

Realización de la Guía de práctica clínica: Una vez formuladas las preguntas clínicas, se procedió a realizar una búsqueda sistemática de las Guía de Práctica Clínica orientada a identificar todas las guías nacionales e internacionales disponibles.

4.4 Búsqueda de la evidencia

El grupo de trabajo desarrolló la estrategia de búsqueda, elaborada para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Las estrategias finales fueron validadas con el experto temático. Los filtros de búsqueda validados para la identificación de los diferentes tipos de estudio para responder las preguntas fueron utilizados de acuerdo al tipo de aspecto clínico. Se

restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. La búsqueda fue realizada desde enero de 1950 hasta octubre 2012 obteniendo **4230** títulos probables para la revisión (11).
Las siguientes bases de datos se incluyeron en la búsqueda de la literatura:

- La librería Cochrane.
- MEDLINE.
- EMBASE.
- LILACS.
- Current controlled trials.
- CRD– Centre for Reviews and dissemination database.
- PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS.
- WHOIIS - Sistema de Información de la biblioteca de la OMS.
- PubMed:
- Biomed central: http://www.biomedcentral.com/
- Registros de investigación: PdQ clinical trials database

ttp://www.cancer.gov/search/clinical_trials/

- NHMRc clinical trials centre: http://www.ctc.usyd.edu.au/
- Metabuscador Recursos Bibliográficos Universidad Nacional de Colombia
- Revista del Instituto Nacional de Cancerología
- Búsqueda de guías de práctica clínica.
- Literatura gris (informes técnicos, actas de congresos, tesis doctorales y ensayos inéditos)
- búsqueda manual (artículos que han faltado en base de datos y lista de referencia)

En el Anexo 1 se encuentran las estrategias de búsqueda.

4.5 Muestra

4.5.1 Criterios de inclusión

- Estudios que incluyan pacientes con citopenias asociadas a neoplasias malignas, bien sea por enfermedad crónica, pérdidas sanguíneas, infiltración tumoral de la médula ósea o como consecuencia de los tratamientos de radioterapia y quimioterapia.

Publicaciones con Indicaciones basadas en la evidencia para transfusiones en pacientes pediátricos con diagnostico oncológico confirmado.

- Guías transfusionales en pacientes pediátricos en los que se incluyan pacientes con patología oncológica.

- Estudios que evalúen indicaciones transfusionales en los que incluyan pacientes oncológicos pediátricos.

4.5.2 Criterios de exclusión

Estudios que contengan terapia transfusional debida a citopenias secundarias a aplasia medular, síndrome mielodisplásicos o enfermedades hematológicas no oncohematológicas.

4.6 selección preliminar de estudios

De los **4230** títulos obtenidos se revisaron todos los resúmenes disponibles en las diferentes bases de datos analizadas, y mediante los criterios de inclusión y exclusión y teniendo en cuanta cumplir los objetivos del estudio, se realizó un primer filtro de estudios los cuales cumplían con los objetivos explícitos en el trabajo.

Con la información obtenida se diligenció la base de datos la cual contiene 64 artículos que pudieron ser de utilidad para el trabajo. (Ver tabla 1) Una vez fueron identificados se incluyeron dentro de las preguntas aprobadas y estas a su vez fueron estructuradas en el formato descrito. El resultado del paso anterior fue la selección de **14** artículos útiles para la revisión formal de guías de práctica clínica y **4** revisiones Cochrane Library. Los cuales se encuentran distribuidos en las preguntas de revisión sin importar si se repiten en más de una pregunta

5. Resultados esperados

- Generar recomendaciones adaptadas de guías de práctica clínica construidas con métodos estadísticos validados, basadas en la revisión de la literatura en la transfusión de hemocomponentes (glóbulos rojos empaquetados desleucocitados (GREDL), plaquetas desleucocitadas y crioprecipitados) en oncología pediátrica.

- Elaborar recomendaciones adaptadas de guías construidas con métodos estadísticos validados sobre el uso de productos irradiados en pacientes pediátricos con cáncer.

- Tabla 1. Selección preliminar de estudios

TITULO	AUTORES	REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	COMENTARIO
P1. ¿Cuáles son las indicaciones de trasfundir Glóbulos Rojos desleucocitados en los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?				
Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy	PJ Barrett-Lee, NP Bailey, MER O'Brien and E Wager4,	British Journal of Cancer (2000) 82(1), 93–97	Cohorte	Desde los 16 años hasta los 55 años.
Recombinant human erythropoietin in cancer related anemia: an evidence-based review	Jayesh Desai,George D. Demetri	Best Practice & Research Clinical Haematology (2005) 18, No. 3, pp. 389–406	Revisión	Solo relaciona Eritropoyetina
Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood	Regan F, Hewitt P, Barbara J, Contreras M.	British Medical Journal (2000); 320, No. 12, pp. 403-406.	Cohorte	Solo evalúa infección en transfusión
Prior Red Blood Cell Transfusions in Cancer Patients Increase the Risk of Subsequent Transfusions With or Without Recombinant Human Erythropoietin Management	Couture F., Turner A. Melosky A, Xiu C,Plante D,Lau E,Quirtf I.	The Oncologist (2005); 10:63-71	Cohorte prospectivo	Nivel de HB para trasfusión con EPO
Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment)	Guardiola E, Morschhauser F , Jacques J, Zambrowski ,Antoine C.	Bull Cancer 2007 (1994); (10) : 907-14	Cohorte multicentrico	Idioma Francés
Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*	Carson J, Grossman B, Kleinman S, Tinmouth A, Marques M, Fung M, Holcomb J, Illoh O, Kaplan L, Katz L, Rao S.	Annals of Internal Medicine (2012) Volume 157 • Number 1: 50-59.	Clinical Practice Guideline on Red Blood Cell Transfusion	Guía de practica adultos

Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern	Al-Refaie W, Parsons H,Markin A, Abrams J, Habermann E.	Surgery (2012);Volume 152, Number 3: 44-54.	Cohorte solo adultos	Todos mayores de 18 años
Transfusion management strategies: A survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists†	Wong E,Albuerne E, Moscow J, Luban N.	Pediatric Blood and Cancer February (2005) Volume 44, Issue 2, pages 119–127,	Cohorte	Encuesta sobre indicaciones por especialistas
Cost of Outpatient Blood Transfusion in Cancer Patients	Cre´mieux P, Barrett B, Anderson K, Slavin M.	Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 14 (July), 2000: pp 2755-2761	Cohorte	Costo de transfusión en pacientes oncológicos Adultos
Anemia and Cancer: Update on a current Topic	Correa F, Bartesaghi L,Pirotto L.	Arch med Int Montevideo (2004) XXVI;1-2:11-16.	Revisión	Calidad de vida y uso de eritropoyetina en cáncer.
Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion	Simancas D , Martí A, Hidalgo R, Bangdiwala S.	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009745: 1-13.	METANALISIS COCHRANE de todos los productos y leucoreducciòn	Leucoreducciòn
Clinical Benefits and Risks Associated with Epoetin and Darbepoetin in Patients with Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review of the Literature	Ross S, Allen E, Henry D, Seaman C, Sercus B, Goodnough L.	Clinical Therapeutics (2006) Volume 28, Number 6: 801-832.	Revisión sistemática de la literatura.	Compara dos productos de eritropoyetina.
Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer	Preston N, Hurlow A, Brine J, Bennett M.	Cochrane Database of Systematic Reviews (2012), Issue 2. Art. No.: CD009007.	METANALISIS COCHRANE	Solo en cáncer avanzado en adultos y niños.

Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia.	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment	Repetto L, Moeremans K, Annemans L.	Cancer Treatment Reviews 32 (2006) S5– S9	Guías basadas en la evidencia	Niveles de transfusión de GRE.
Blood Transfusions in Children With Cancer and Hematologic Disorders: Why, When, and How?	Buchanan G.	Pediatr Blood Cancer 2005;44:114–116	Artículo de revisión	Artículo de revisión de todos los Hemocomponentes descriptivo.
Recommendations for the transfusion of red blood cells	Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G.	Blood Transfus (2009); 7: 49-64	Revisión con grados de evidencia	Su enfoque es en adultos y es muy poco lo que habla de Oncología.
Recommendations for Estimating the Need for Blood and Blood Components	Pan American Health Organization	Pan American Health Organization, 2010	Recomendaciones generales transfusionales	Todos los hemocomponentes en el banco de sangre
Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review)	Carson J, Carless P, Hebert P.	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD002042.	Metanalisis Revisión Bibliográfica Cochrane	
Patient blood management – a new paradigm for transfusion medicine?	Thomson A.,Farmer S., Hofmann A,Isbister J,. Shander A.	ISBT Science Series (2009) 4, 423–435	Artículo de revisión	
Uso De Transfusiones En Pediatria.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4):233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los Hemocomponentes.

Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer (Review)	Pescarioti A	Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005033.	Revisión Cochrane	Mayoría adultos.
Usage of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Cancer Patients at an Academic Cancer Center and Experience With Specific Care Management Tools for Anemia	Ferrajoli A,Buzdar A,DeJesus Y, Cheng L, Michaud L, Rodriguez M.	Cancer. (2011);117(14):3268-75.	Estudio clínico controlado retrospectivo.	Solo uso de eritropoyetina.
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	
Transfusion risk in cancer patients with chemotherapy-induced anemia when initiating darbepoetin alfa therapy at a baseline hemoglobin level of <9 g/dL versus 9 to <10 g/dL versus ‡10 g/dL: an exploratory analysis of a phase 3 trial	Canon JL, Vansteenkiste J, Hedenus M, Gascon P, Bokemeyer C, Ludwig H, Vermorken J, Legg J, Pujol B, Bridges K.	Med Oncol (2012) 29:2291–2299	Estudio de fase III	Uso de trombopoyetina en cáncer
Clinical practice guidelines in oncology: cancer and treatment-related anemia.	Sabbatini P.	National Comprehensive Cancer Network	Guías de manejo de anemia en cáncer.	
Cancer and Chemoterapy induced Anemia	Rodgers G, Becker P,Bennet C, Cella D,Chanan A, Chesney C. et al.	National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology- v 3. 2009	Guías de manejo en oncología.	

2. ¿Cuáles son las Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?				
Evaluation of Platelet Transfusion Thresholds in Patients with Acute Myeloblastic Leukemia Receiving Induction Chemotherapy	Satoko Oka, Kazuo Muroi, asaki Mori,Tomohiro Matsuyama	Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke Received for publication May 25, 2007; Accepted for publication July 19, 2007.(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0345)	Cohorte retrospectiva	Cifra de transfusión de pacientes en LMA
Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/µL versus 20,000/µL	Navarro J ,Hernández J, Ribera J, Sancho J, Oriol A, Pujol M, Millá F, Feliu E.	Haematologica 1998; 83: 998-1000	Estudio clínico controlado prospectivo no ciego	Pacientes con LMA mayores de 15 años.
Prophylactic platelet transfusions from healthy apheresis platelet donors undergoing treatment with thrombopoietin	Goodnough L, . Kuter D,McCullough J, Slichter S, DiPersio J, Romo J.	Blood, (2001) 98, No. 5: 1346-1349.	Cohorte	uso de Trombopoyetina
Platelet transfusion trigger in difficult patients	Rebulla P.	Transfus Clin Biol (2001) 8 : 249–54	Artículo de revisión	Nivel de transfusión de plaquetas.
Safety of Lumbar Puncture for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia	Howard S, Gajjar A, Ribeiro R,Rivera G, Rubnitz J, Sandlund J,Harrison P, Armendi A, Dahl G, Pui C,	JAMA, (2000) Vol 284, No. 17: 2222- 24	Cohorte prospectivo	Plaquetas en Punción Lumbar en LLA
Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness	Seftel M, Growe G, Petraszko T, Barrett B, Le A, Lee C.	Blood,(2004) Volume 103, Number 1: 333 -7	Cohorte	Leucoreducciòn plaquetaria

A Phase I Clinical, Pharmacologic, and Biologic Study of Thrombopoietin and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children Receiving Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Recurrent or Refractory SolidTumors: AChildren's Oncology Group Experience	Angiolillo A,Davenport V, Bonilla M,van deVen C, Ayello C.	Clin Cancer Res 2005;11(7) April 1, 2005	Estudio clínico controlado prospectivo no ciego	Uso de trombopoyetina en cáncer
The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia	Webert K, Cook R, Sigouin C Rebulla P,. Heddle N.	Haematologica/the hematology journal (2006); 91(11):1533-37	Cohorte	Transfusión plaquetas en LMA
Systematic Use of Leukocyte-Free Blood Components to Prevent Alloimmunization and Platelet Refractoriness in Multitransfused Children with Cancer	Saarinen M, Koskimies S, Myllylä G.	Vox Sanguinis, November (1993) Volume 65, Issue 4,: 286–292,	Cohorte	Refractariedad plaquetaria
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology	Schiffer C, Anderson K, Bennett C,Bernstein S, Elting L, Goldsmith M.	Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 5 (March 1), 2001: pp 1519-1538	Guía basadas en la evidencia	Todas las edades. ASCO.

Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients	Avvisati G, Tirindelli M, Annibali O.	Critical Reviews in Oncology/Hematology 48S (2003) S13–S16	Revisión bibliográfica y guía práctica.	En todas las edades.
Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation (Review).	Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy M, Tinmouth A, Heddle N	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD004269.	Revisión Cochrane	
Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia	Josephson C, Granger S, Assmann S, Castillejo M, Strauss R,Slichter S, Steiner M.	Blood. 2012 Jul 26;120(4):748-60. Epub 2012 Apr 26	Estudio de cohorte	Comparan el riesgo de sangrado con los conteos plaquetarios.
New Strategies for Prophylactic Platelet Transfusion in Patients with Hematologic Diseases	Wandt H, Ehninger G, Gallmeier W.	The Oncologist (2001);6 : 446-450	Artículo de Revisión	
Transfusion Medicine Problems and Solutions for the Pediatric Hematologist/Oncologist	Luban N, McBride E,Ford J, Gupta S.	Pediatr Blood Cancer (2012) 58 :1106–1111	Artículo de revisión	Refractariedad plaquetaria
Guidelines for the use of platelet transfusions.	British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force.	Br J Haematol. 2003 Jul;122(1):10-23.	Guías Británicas basadas en la evidencia	Uso de plaquetas en todos los escenarios.
Hematologic outcomes and blood utilization in cancer patients with chemotherapy-induced anemia (CIA) pre- and post-national coverage determination (NCD): results from a multicenter	Henry DH, Langer CJ, McKenzie RS, Piech CT, Senbetta M, Schulman KL, Stepanski EJ.	Support Care Cancer. 2012 Sep;20(9):2089-96. Epub 2011 Dec 11.	Estudio clínico controlado	Uso de eritropoyetina en cáncer

chart review				
Guideline for platelet transfusion thresholds for pediatric hematology/oncology patients.	Barnard D, Portwine C, Sung, Dupuis L,Romanick M, Erdmann G,McDermid A, Choquette A,McCory M.	Edmonton (Alberta): C17 Council; 2011 Mar. 55 p.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Terapia transfusional en el paciente pediátrico con patología oncohematologica
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
Uso De Transfusiones En Pediatria.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4):233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los hemocomponentes.
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	
3. Cuáles son Indicaciones transfusionales de crioprecipitados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica ?				
The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase	Abbott L, Deevska M,Fernandez C,Dix D, Price V, Wang H.	Blood, 10 December 2009 Volume 114, Number 25: 5146- 5151.	Casos y control retrospectivo	Uso de crioprecipitados y plasma como profilaxis para trombosis de SNC en LLA por L-Asparaginasa.

Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
Transfusion issues in cancer patients	Federici A, Vanelli C, Arrigoni L.	Thrombosis Research 129, Supplement 1 (2012) S60–S65	Artículo de revisión	Revisa todos los Hemocomponentes en oncología
Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England	Tinegate H Allard S, Grant C, S. Hennem S KilnerM, Rowley M, Seeney F. Stanworth S	Transfusion Medicine, (2012) 22, 356–361	Cohorte prospectivo	En Inglaterra para todos los pacientes. 47 niños
Uso De Transfusiones En Pediatria.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4):233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los hemocomponentes.
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	
Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant	Chairman J, Atterbury C, Bolton M, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson M.	British Journal of Haematology, (2004) 126, 11–28.	Guía de práctica clínica.	
Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK (2005)	Transfusion Services in the United Kingdon	TSO, London (7th edn). URL http://www.officialdocuments.gov.uk/document/other/01170	Guía de práctica de centros de hemoterapia.	
4. Cuáles son las Indicaciones transfusionales de productos irradiados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?				

Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease	Anderson K, Goodnough L, M Sayers M, Pisciotto P, Kurtz S, Lane P, Anderson C Silberstein L.	Blood, (1991) Vol77, No 10:2096-2102	Artículo de revisión Análisis de cohorte multicentrica.	Asociación con EICH y trasfusión
Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A Saran F, Thurston J, Webb D.	British Journal of Haematology, (2010) 152, 35–51.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Criterios de uso de productos irradiados.
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
Guidelines on gamma irradiation of blood componentes for the prevention of transfusion-associated graft versus host disease.	Chapman J, Finney R, Forman K, Kelsey P, Knowles J, Napier P, Philips P, Mitchel R, Murphy M, Waters A, Wood J.	Transfusion Medicine 1996,6,261-271.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Criterios de uso de productos irradiados.
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.
Uso De Transfusiones En Pediatria.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4):233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los hemocomponentes.
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure,	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	

	Academy of medicine Singapure)			
	ESTUDIOS SEECCIONADOS			
	SIN EVIDENCIA SUFICIENTE EN LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS SERAN USADOS			
	ESTUDIOS DESCARTADOS			

Evaluación de la calidad de guías de práctica clínica

Para conseguir este objetivo se utilizó el método **AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation)**(17), el cual se usó para la Evaluación de guías de práctica de clínica y con este obtener recomendaciones en terapia transfusional para pacientes oncológicos en pediatría.

Cada guía fue evaluada usando los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total. Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, se emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, usando las siguientes directrices.

Método AGREE II para la evaluación de guías de práctica clínica:

Evaluación de las guías obtenidas: Para la realización de este objetivo se realizó el siguiente cuestionario.

1. Evaluar el objetivo general de la guía
2. Evaluar si los aspectos de salud cubiertos por la guía son específicamente descritos
3. Evaluar si la población a la cual se pretende aplicar la guía esta específicamente descrita
4. Evaluar si el grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes
5. Evaluar si se tuvieron en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población estudiada.
6. Evaluar si los usuarios de la guía están claramente definidos.
7. Evaluar el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia
8. Evaluar si los criterios de selección de la evidencia son descritos con claridad
9. Evaluar si las fortalezas y limitaciones del conjunto de evidencia están claramente descritas
10. Evaluar si los métodos usados para formular las recomendaciones están claramente descritos
11. Evaluar si al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos
12. Evaluar si hay una relación explicita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan
13. Determinar si la guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación

14. Evaluar si se incluye un procedimiento para actualizar la guía.
15. Evaluar si las recomendaciones son específicas y no ambiguas
16. Evaluar si las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presenta claramente
17. Evaluar si la recomendaciones claves son fácilmente identificables
18. Evaluar si la guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación
19. Evaluar si la guía proporciona consejo y/o herramientas sobre como las recomendaciones pueden ser llevadas a la practica
20. Evaluar si se consideraron las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.
21. Evaluar si la guía ofrece criterios para la monitorización y/o auditoria
22. Evaluar si los puntos de vista de la entidad financiadora no influencio el contenido de la guía
23. Evaluar si se abordaron y registraron los conflictos de interese de los miembros del grupo elaborador de la guía

Cada una de estas preguntas se evalúa de la siguiente manera:

1	2	3	4	5	6	7
La calidad más baja posible						La calidad más alta posible

Tabla No 2.

Al finalizar la evaluación de todas las preguntas se realiza la evaluación global de la guía la cual se determina de la siguiente manera.

1	2	3	4	5	6	7
La calidad más baja posible						La calidad más alta posible

Tabla No 3.

Por último se determina si basado en la evaluación anterior el evaluador recomendaría esta guía tomando en cuenta las siguientes opciones.

- Si la recomendaría
- Sí, pero con modificaciones
- No la recomendaría.

En caso de recomendarla se evaluara de forma particular para así determinar su uso en las recomendaciones (17).

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, se procedió a la obtención y análisis de las guías de práctica clínica valoradas como adecuadas por el instrumento AGRRE II (ver tabla 4), de las cuales se obtuvieron **11** guías de práctica clínica tomando como insumo las calificaciones de calidad y el potencial de implementación de las mismas siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de guias de practica clinica por el metodo AGREE II

TITULO	AUTORES	REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	COMENTARIO	PUNTUACION AGREE II
P1. ¿Cuáles son las indicaciones de trasfundir glóbulos Rojos desleucocitados en los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					
Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*	Carson J, Grossman B, Kleinman S, Tinmouth A, Marques M, Fung M, Holcomb J, Illoh O, Kaplan L, Katz L, Rao S.	Annals of Internal Medicine (2012) Volume 157 • Number 1: 50-59.	Clinical Practice Guideline on Red Blood Cell Transfusion	Guía de practica adultos	6
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Hematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.	6
European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment	Repetto L, Moeremans K, Annemans L.	Cancer Treatment Reviews 32 (2006) S5– S9	Guías basadas en la evidencia	Niveles de transfusión de GRE. Manejo eritropoyetina	4

Uso De Transfusiones En Pediatría.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4): 233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los Hemocomponentes.	7
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines		6
Clinical practice guidelines in oncology: cancer and treatment-related anemia.	Sabbatini P.	National Comprehensive Cancer Network	Guías de manejo de anemia en cáncer		4
Cancer and Chemoterapy induced Anemia	Rodgers G, Becker P,Bennet C, Cella D,Chanan A, Chesney C. et al.	National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology- v 3. 2009	Guías de manejo en oncología.		5
2. Cuales son las Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					

Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.	6
Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology	Schiffer C, Anderson K, Bennett C,Bernstein S, Elting L, Goldsmith M.	Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 5 (March 1), 2001: pp 1519-1538	Guía basadas en la evidencia	Todas las edades. ASCO.	6
Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients	Avvisati G, Tirindelli M, Annibali O.	Critical Reviews in Oncology/Hematology 48S (2003) S13–S16	Revisión bibliográfica y guía practica	En todas las edades.	3
Guidelines for the use of platelet transfusions.	British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force.	Br J Haematol. 2003 Jul;122(1):10-23.	Guías Británicas basadas en la evidencia	Uso de plaquetas en todos los escenarios.	7
Guideline for platelet transfusion thresholds for pediatric	Barnard D, Portwine C, Sung L, Dupuis L,Romanick M, Erdmann	Edmonton (Alberta): C17 Council; 2011 Mar. 55 p.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Terapia transfusional en el paciente pediátrico con patología	6

hematology/oncology patients.	G,McDermid A, Choquette A,McCory M.			oncohematologica	
3. ¿Cuáles son Indicaciones transfusionales de crioprecipitados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.	6
Uso De Transfusiones En Pediatría.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. argent. transfus;33(3/4): 233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los hemocomponentes.	7
HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	Todos los hemocomponentes Con niveles de evidencia	6

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant	Chairman J, Atterbury C, Bolton M, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson M.	British Journal of Haematology, (2004) 126, 11–28.	Guía de práctica clínica.	Plasma fresco y crioprecipitados	6
4. ¿Cuáles son las Indicaciones transfusionales de productos irradiados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					
Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Hematology blood transfusion task force	Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A Saran F, Thurston J, Webb D.	British Journal of Hematology, (2010) 152, 35–51.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Criterios de uso de productos irradiados.	7
Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G.	British Journal of Hematology (2004) 124 (4); 433–453	Guía transfusional en pediatría basada en la evidencia	Todos los Hemocomponentes en pediatría no discriminan pacientes oncológicos.	6

Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft versus host disease.	Chapman J, Finney R, Forman K, Kelsey P, Knowles J, Napier P, Philips P, Mitchel R, Murphy M, Waters A, Wood J.	Transfusión Medicine 1996,6,261-271.	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Criterios de uso de productos irradiados.	5
Uso De Transfusiones En Pediatría.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R.	Rev. Argent. Transfus;33(3/4) :233-245, 2007.	Guía de práctica institucional hospital Garrahan Argentina.	Todos los hemocomponentes .	7
HSA – MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure)	http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final	Clinical Practice Guidelines	Todos los hemocomponentes . Con niveles de evidencia	6

Por último se tomaron una serie de recomendaciones para la organización y posterior adaptación de la información evaluada, usando la herramienta ADAPTE Methodology, desarrollada por el grupo colaborativo del mismo nombre la cual examina mediante un proceso sistemático, considerar el uso y/o las actualizaciones de las guías de práctica clínica existentes en el contexto de la organización y comparación de la evidencia descrita por cada una, para lograr la aplicación de las recomendaciones en diferentes contextos y así obtener el mayor beneficio de las guías de práctica clínica seleccionadas.(11) según las recomendaciones contenidas en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social(11). Obteniendo al final **10** guías de práctica clínica, ya que una de las guías seleccionadas se encuentra actualizada (ver tabla 5)

Tabla 5 Características generales de las guías escogidas para la determinación de las recomendaciones:

Tabla de resumen sobre las características generales de la guías obtenidas							
No. Guía	Titulo	Grupo Realizador	País	Idioma	Fecha de Publicación	Fecha Final de búsqueda	Puntuación AGREE II
1.	Transfusion guidelines for neonates and older children	Gibson B, Todd A, Roberts I, Et al. For The British Committee for Standards in Haematology, 1994).	Reino Unido	Ingles	2004	Noviembre 2012	6
2.	Cancer and Chemotherapy induced Anemia	Rodgers G, Becker P,Bennet C, Et al. For	Estados Unidos de Norte	Ingles	2009	Noviembre 2012	5

		National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology	América				
3.	Uso De Transfusiones En Pediatría.	Pozo A. Kuperman S. Benzadon R y col. Hospital Garrahan Argentina.	Argentina	Español	2011	Noviembre 2012.	7
4.	HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011. Clinical Blood Transfusion.	Ministry Of Health Singapore.	Singapur	Ingles	2011	Noviembre 2012.	6
5.	Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*	Carson J, Grossman B, Kleinman S, Et al. For The clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB	Estados Unidos	Ingles	2012	Noviembre 2012.	6

2 . Cuáles son las Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?							
6.	Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology	Schiffer C, Anderson K, Bennett C. Et al For ASCO.	Estados Unidos	Ingles	2001	Noviembre 2012.	6
7.	Guidelines for the use of platelet transfusions.	British Committee for Standards in Haematology	Reino Unido	Ingles	2003	Noviembre 2012.	7
8.	Guideline for platelet transfusion thresholds for pediatric hematology/oncology patients.	Barnard D, Portwine C, Sung L, Et al. For the National Guideline Clearinghouse	Canadá	Ingles	2011	Noviembre 2012.	6
3. Cuáles son Indicaciones transfusionales de crioprecipitados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?							
9.	Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and	Chairman J, Atterbury C, Bolton M, Et al. For British	Reino Unido	Ingles	2004	Noviembre 2012.	6

	cryosupernatant	Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion					
4. Cuáles son las Indicaciones transfusionales de productos irradiados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?							
10.	Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Et al. For Department of Haematology, Royal Marsden Hospital NHS	Reino unido	Ingles	2010	Noviembre de 2012.	7

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, para la elaboración de las recomendaciones de terapia transfusional en oncología en la edad pediátrica y buscando contestar las cuatro preguntas de investigación se obtuvieron 10 guías de práctica clínica que cumplían con los objetivos descritos (ver tabla 5). Asimismo se decidió adicionar las cuatro revisiones sistemáticas halladas en The Cochrane Library(ver tabla 6), teniendo en cuenta su adecuado poder estadístico y la utilidad que ofrecían en el objetivo principal de las recomendaciones. Con toda esta información se realizó la extracción y adaptación de los aspectos relevantes al contexto regional usando adicionalmente algunas elementos específicos de la herramienta epidemiológica ADAPTE según las recomendaciones del manual metodológico del Ministerio de la Protección Social (11) (ver figura 2) y así contestar las preguntas de investigación con niveles de evidencia y grados de recomendación (ver anexo 3).

P1. ¿Cuales son las indicaciones de trasfundir glóbulos rojos desleucocitados en los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					
TITULO	**AUTORES**	**REFERENCIA**	**TIPO DE ESTUDIO**	**COMENTARIO**	**EVALUACION DE LA EVIDENCIA**
Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion	Simancas D , Martí A, Hidalgo R, Bangdiwala S.	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009745: 1-13.	Meta-análisis incluye todos los productos y leucoreducciòn.	Todas las recomendaciones son obtenidas para pacientes que requieran transfusiones.	(++)
Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer	Preston N, Hurlow A, Brine J, Bennett M.	Cochrane Database of Systematic Reviews (2012), Issue 2. Art. No.: CD009007.	Meta- análisis Cochrane	Solo en cáncer avanzado en adultos y niños.	(++)
Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review)	Carson J, Carless P, Hebert P.	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD002042.	Meta-análisis Revisión Bibliográfica Cochrane	Solo glóbulos rojos en diferentes escenarios clínicos	(++)
2. ¿Cuáles son las Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica?					
Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with hematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation (Review).	Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy M, Tinmouth A, Heddle N	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD004269.	Meta-análisis Cochrane	Transfusión de plaquetas en enfermedades hematológicas , quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas	(++)

Tabla 6. Evaluación de las revisiones sistemáticas Cochrane Library

6. Metodología

Figura 2.

7. Resultados

1. Indicaciones para trasfundir Glóbulos Rojos desleucocitados en los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica:

7.1 Principios generales

La fisiopatología que origina la anemia en el cáncer se agrupa en tres categorías: disminución de la producción de glóbulos rojos (GR), incremento en la destrucción de los GR y pérdidas sanguíneas. Aun sin distinguir la etiología que lo desencadena esta es una condición muy común en los pacientes oncológicos. No se puede olvidar que una de las causas más importantes esta dada por efectos secundarios al tratamiento el cual genera fenómenos de aplasia medular que condicionan esta entidad; existen estudios clínicos controlados que describen el efecto mielosupresor de los agentes citotoxicos y que además demuestran que este es acumulable; por ejemplo el estudio de Wilson y col.(18) reporta un incremento de la anemia (hemoglobina < 12 g/dl) de 19.5% en el primer ciclo hasta 46.7% luego del 5 ciclo de quimioterapia, demostrando el incremento gradual a través de los ciclos, lo que determina un gran requerimiento transfusional. No hay que olvidar que este síndrome puede presentarse como efecto multifactorial atribuido en muchas ocasiones a comorbilidades tales como sangrados, falla renal, deficiencias nutricionales que se exacerban con la pérdida de apetito que condiciona la patología per sé o los tratamientos usados y tampoco se puede desconocer que el cáncer puede directamente suprimir la hematopoyesis por infiltración de la medula ósea o la producción de citoquinas que pueden causar el secuestro de hierro y así disminuir la producción de GR (19).

El objetivo planteado a la hora de definir la transfusión de glóbulos rojos empaquetados desleucocitados es incrementar la capacidad de transporte de oxigeno aumentando la concentración de hemoglobina en pacientes con anemia (20). El déficit energético que

trae consigo un defecto metabólico que debe ser corregido, no debe dejar de lado los riesgo microbiológicos e inmunes que desencadenan la terapia transfusional, por esto es muy importante basarse en la mayor objetividad a la hora de tomar una decisión tan importante en la terapéutica de un paciente que requerirá este manejo en múltiples ocasiones.

Estas recomendaciones buscan cumplir con estos objetivos basados en la mayor evidencia encontrada, mediante métodos estadísticos objetivos y reproducibles que pretenden establecer en que escenarios deben ser usados los glóbulos rojos empaquetados desleucocitados en el paciente oncológico menor de 18 años.

7.2 Recomendaciones

Uno de los conceptos fundamentales en la terapia transfusional determina que la causa que ha desencadenado la anemia debe ser siempre esclarecida previa a la Transfusión de GREDL **(Grado D, nivel 4**) (20) Ya que la decisión de transfundir este hemocomponente debe estar siempre influenciada por los síntomas más que por los niveles de hemoglobina **(Grado D, nivel 4)** (5). Nunca debe olvidarse que la transfusión de GREDL es recomendada solo en pacientes que necesitan una inmediata corrección de la anemia **(Grado B nivel 2a)(5)** ya que los pacientes no deben ser transfundidos a fin de lograr una concentración de hemoglobina "normal" **(Grado D nivel 4)**(20) una vez se ha determinado de forma racional los conceptos descritos se debe recordar siempre que la transfusión de GREDL no está indicada cuando los niveles son superiores a 10 g/dL a menos que exista alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada **(Grado A nivel 1b)(7,16,20,)**.

A partir de estos conceptos podemos describir que en torno a este tema en particular en la literatura aparecen descritas dos estrategias terapéuticas. La estrategia restrictiva que determina la indicación transfusional basada en dos principios fundamentales; niveles de hemoglobina bajos, siempre inferiores a 8 g/dL y/o la presencia de signos de descompensación hemodinámica. La segunda estrategia es liberal, que determina niveles transfusionales mayores sin dar tanto valor a la repercusión hemodinámica. Basado en estas 2 estrategias y al analizar la evidencia encontrada se determina que la estrategia restrictiva la cual sitúa el nivel de transfusión entre 7 a 8 g/dL en el paciente

estable hospitalizado tiene la mayor evidencia (7, 16,21). Ya que al evaluar en la práctica esta recomendación La estrategia restrictiva redujo el riesgo de recibir una transfusión en 39 % con un RR 0.61 (IC 95% 0.52 a 0.72), La cantidad de unidades que se evitan transfundir por paciente con la estrategia restrictiva fue de 1.19 unidades por paciente IC 95% 1.85 a 0.53 unidades. No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 30 días entre las 2 estrategias evaluadas, aunque la mortalidad intrahospitalaria fue el 23 % menor con la estrategia restrictiva con un RR de 0.77 (IC 95% de 0.62-0.95), los eventos cardiacos (infartos de miocardio, arritmias cardiacas, edema pulmonar o angina no se incrementaron con el uso de estrategia restrictiva RR 0.96 (IC 95% de 0.70 - 1.32), y la tasa de infecciones descendió en un 19% con el uso de la estrategia restrictiva, aunque este dato no fue estadísticamente significativa mostro RR 0.81 IC 95% 0.66 a 1.00.lo cual debe ser tenido en cuenta, por otra parte no hubo diferencias significativas en cuanto a edema pulmonar, neumonía, accidente cerebrovascular con las 2 estrategias evaluadas **(Grado A nivel 1a)**(7,9,16,20,21,).Otra de las determinaciones importantes que establece la evidencia gira en torno a los niveles de hemoglobina ya que cuando estos se encuentran entre 7-10 g/dL la transfusión debe estar guiada por signos y síntomas o si coexisten otros problemas médicos o quirúrgicos (Enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, perdida sanguínea activa o coagulopatia) en pacientes asintomáticos o con otra posibilidad de tratamiento no hay necesidad de transfusión (**Grado C, nivel 2b)**(20) Dependiendo siempre del estado hemodinámico del paciente o la presencia de sangrados activos **(Grado B nivel 1b)**(9) Por último se establece en la revisión sistemática que los pacientes que no requieran corrección inmediata y si su estado general se los permita, deben ser estudiados con medidas para el análisis del hierro (hierro sérico, capacidad de unión al hierro total y ferritina) para evaluar requerimiento de suplemento en estos pacientes, sin olvidar que requieren periódica reevaluación de estos índices **(Grado B nivel 1ª)**(19) (Ver figura 3).

En los pacientes oncológicos La hipoxia tumoral juega un rol fundamental, que se asocia a la presencia de anemia y el peor pronóstico en pacientes con cáncer. Diversos mecanismos impactan en la generación de la hipoxia intratumoral y uno de ellos es la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, reducción que puede ser secundaria a la anemia (7). Asimismo la evidencia clínica obtenida de estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer de cuello de útero, de cabeza y cuello, y de pulmón, demuestra el impacto de la anemia en relación a la radiosensibilidad del tumor. Esos estudios sugieren

En pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia: mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl. Si bien la literatura científica relacionada con la anemia y la quimioresistencia es más limitada, la oxígeno-dependencia ha sido demostrada para diversos agentes citotóxicos incluido el carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina. Por esta razón en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia: se recomienda mantener niveles de Hb entre 8-10 g/dl**.(Grado D nivel 2b)**(7)

Otro de los ambientes de decisión se encuentra en las unidades de cuidados intensivos en donde el nivel transfusional en el paciente oncohematologico en pediatría deben ser reservadas para pacientes con niveles < 7 gr/dl ya que es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en esta situación. **(Grado A nivel 1a)** **(7,9,16,20,21)**. La evidencia científica también sugiere que una estrategia restrictiva es al menos igualmente efectiva y probablemente superior que la estrategia liberal en pacientes críticos, y que un valor de Hb entre 7-9 g/dl podría ser apropiado cuando no hay signos o síntomas o evidencia alguna de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O_2, que podría estar relacionada con la anemia. **(Grado A nivel 1a)** **(7,9,16,21)**.

Por otra parte en pacientes en post-operatorios el nivel de transfusión considerado debe ser 8 g/dL o la presencia de sintomatología explicada por el síndrome anémico (dolor torácico, hipotensión ortostatica, taquicardia que no responde a la reanimación hídrica, signos de falla cardiaca congestiva **(Grado A nivel 1a)**,(16) sin olvidar que la eventual decisión para transfundir GREDL debe ser tomada solamente por el juicio clínico y se debe por tanto evitar la transfusión si la indicación de esta no es clara o hay mínima o débil evidencia que exista beneficio con esta práctica **(Buena práctica)**(20). Recordando siempre que la transfusión de GREDL no debe ser usada como un expansor de volumen **(Grado D nivel 4)** (20).

Por último en la revisión sistemática de la literatura realizada por Preston y col. demostró que se requieren estudios de alta calidad para determinar la efectividad de la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con cáncer en estado avanzados de la enfermedad. Ya que al usar escalas objetivas de evaluación de la calidad de vida de los pacientes encontraron que del 31% al 70% de pacientes requieren transfusiones para obtener un beneficio transitorio que inicia al 2 día y solo dura hasta el día 14 post-transfusión. Por tanto este estudio sugiere que cerca de un tercio de pacientes pueden no beneficiarse de

las transfusiones y que la duración de la respuesta a las transfusiones en los pacientes terminales es corta. **(Grado A nivel 2c**) (22)

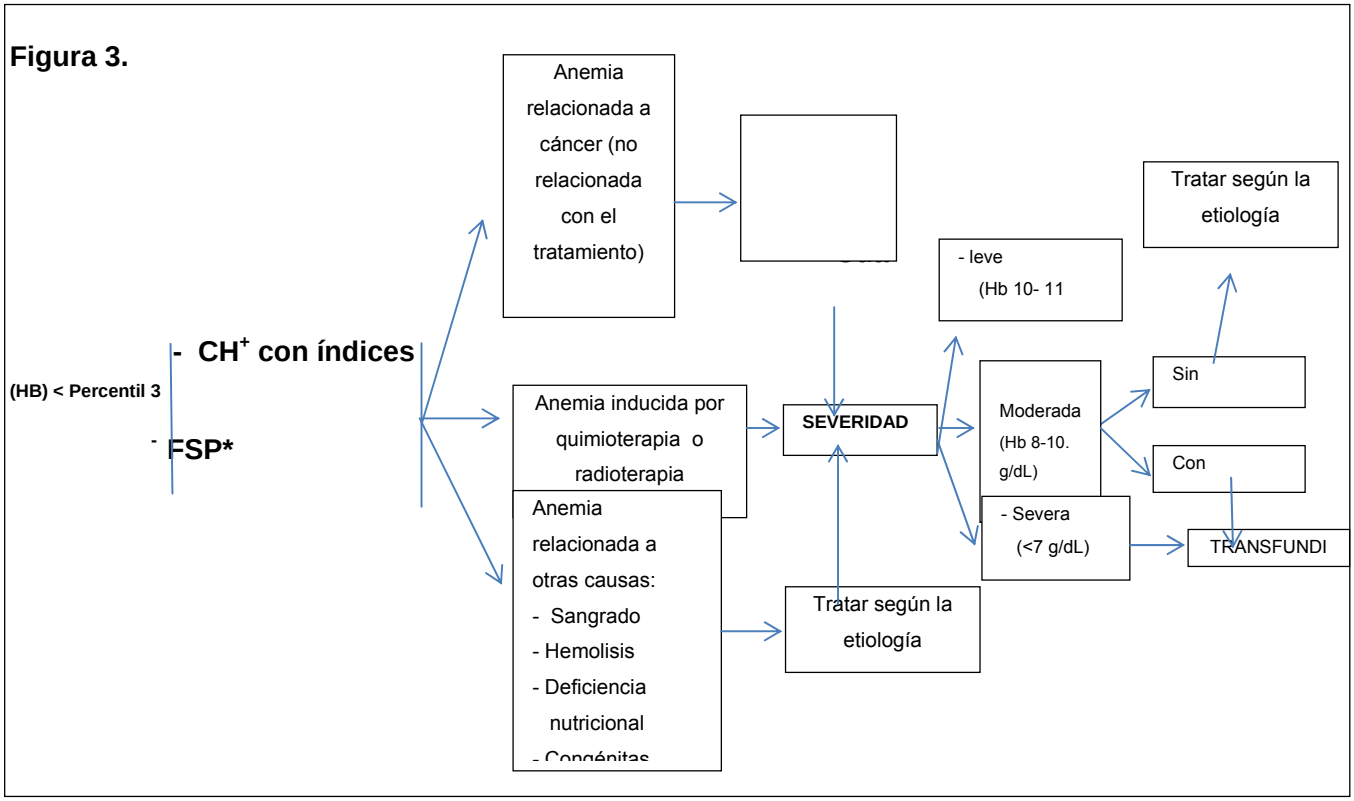
7.3 Conceptos adicionales

Los pacientes deben ser transfundidos con GREDL siempre siguiendo las pautas de compatibilidad siendo en todo momento grupo ABO Y RHD compatibles **(Buena práctica)**(7,9,). Por ultimo no se debe olvidar que todos los niños que van a recibir terapia transfusional deben ser vacunados contra la hepatitis B en lo posible previo al inicio de la terapia transfusional, y también deben tener fenotipo extendido de glóbulos rojos para evitar efectos adversos relacionados con la transfusión **(Grado A nivel 2b)**(9). En cuanto a la velocidad de infusión de la transfusión de GRED no debe superar 5 ml/kg/h **(Buena práctica)**(9).

Otras prácticas como el uso de la eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico en pediatría no hacen parte de los objetivos de esta guía.

Algoritmo de evaluación y tratamiento del síndrome Anémico en el paciente oncológico en pediatría

Figura 3.



Conclusiones

- El resultado de la revisión sistemática recomienda el umbral restrictivo (< 7 g/dL en el paciente estable) ya que este reduce la proporción de pacientes transfundidos y el número total de unidades de GREDL transfundidas. Asimismo, el uso de una estrategia restrictiva no afecta la morbimortalidad, ni el tiempo de permanencia en el hospital, y por tanto se concluye que los beneficios de minimizar la transfusión son mayores que el riesgo de transfundir glóbulos rojos **(Grado A nivel 1a)** (7,9,16,20,21)

- El requerimiento transfusional cuando los niveles de Hb se encuentran entre 7-10 g/dL, están determinados por diversos factores clínicos, de los cuales el más importante es el compromiso hemodinámico. Sin olvidar que los otros factores a tener en cuenta son: compromiso de la enfermedad de base, fiebre, presencia de infección sistémica o sangrado. **(Grado A nivel 1a).** (7,9,16,20,21,)

2. Indicaciones transfusionales de plaquetas en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica.

7.4 Consideraciones generales

Los protocolos de quimioterapia intensiva actuales producen un alto y sostenido requerimiento transfusional. A pesar de todos los avances en la recolección, almacenamiento y uso efectivo de este hemocomponente, no hay que olvidar que esta terapia no es inocua y que por el contrario puede generar riesgos infecciosos o eventos inmunológicos que en el caso particular de las plaquetas pueden desencadenar la refractariedad de este hemocomponente; por estas razones no se debe olvidar que el descenso en los conteos plaquetarios no siempre se correlaciona con sangrados, y así concluir que la decisión de transfundir plaquetas desleucocitadas no debe estar indicada únicamente por el conteo plaquetario si no también considerar otros riesgos potenciales de sangrado como la presencia de un proceso infeccioso activo que condiciona un daño endotelial y un riesgo potencial hemorrágico u otras condiciones médicas que determinen riesgos similares. Por esta razón las recomendaciones que aquí se identifican buscan considerar estrategias claras y reproducibles sobre las indicaciones transfusionales en este grupo específico de pacientes.

7.5 Recomendaciones

Las plaquetas pueden ser obtenidas por separación de concentrados provenientes de sangre total, u obtenidas por aféresis de un único donante consiguiendo Los concentrados de plaquetas (CP), los estudios clínicos han demostrado que el incremento post-transfusional, el beneficio hemostático y los efectos secundarios son similares entre los dos productos sin importar el medio de obtención **(Grado A nivel 1b).** (4,23). Aunque se debe tener en cuenta que Los concentrados por aféresis de plaquetas son recomendados para prevenir la aloinmunización por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y por ende la refractariedad plaquetaria en pacientes que requieren soporte transfusional de forma prolongada como en el caso de los pacientes oncohematológicos **(Grado B nivel 1b)**(20)

Uno de los Conceptos generales más importantes hallados en la literatura analizada describe que La causa que desencadena la trombocitopenia, siempre debe ser establecida antes de considerar la transfusión de plaquetas, excepto si se está tratando un evento hemorrágico que amenace la vida **(Buena práctica)**(20). Al establecer el análisis del soporte transfusional plaquetario se determinan dos estrategias**.** La primera es el abordaje profiláctico para la transfusión de CP que está basado en el concepto de mantener un mínimo recuento de plaquetas, por encima del cual se previene el riesgo de una hemorragia que ponga en peligro la vida del paciente (7). Por otra parte la estrategia terapéutica recomienda la transfusión de CP solo cuando existe evidencia de sangrado.
Hay una considerable cantidad de estudios que evalúan estas dos estrategias, aunque para el caso particular de esta guía se encontró que La trasfusión profiláctica de plaquetas está indicada en pacientes oncológicos pediátricos en las siguientes condiciones**.** (**Grado B nivel 2b)**,(4,7,23,24). En pacientes con aplasia medular secundaria a enfermedades oncohematológicas y/o quimioterapia si el conteo plaquetario es menor de 10 X 10^9 / L y si no existen otros riesgos de sangrado **(Grado A nivel 1a)** (7,20,24,25). En este mismo grupo de pacientes cuando el conteo de plaquetas es menor de 20 X 10^9 / L, y existen factores de riesgo de sangrado asociados (sepsis, Mucositis severa, alta probabilidad de conteo plaquetario <10 X 10^9/L antes de la siguiente evaluación, rápido descenso del número de plaquetas o en aquellos que van a ser llevados a procedimientos invasivos en los que deben ser valorados de forma individual.**(Grado C Nivel 2b)** (4,9,20,23,24,25). En pacientes con cierto tipo de tumores sólidos (especialmente los

localizados en sistema nervioso central (SNC), ginecológicos, melanoma, vejiga o colon con grandes sitios de necrosis tumoral) el umbral de plaquetas sugerido para indicar la transfusión es de 20×10^9/L. **(Grado B nivel 1c)**(7,24) y por último se recomienda mantener un conteo plaquetario de 20-40 x 10^9/L en los siguientes casos: coagulación intravascular diseminada (CID), hiperleucocitosis o alteraciones en la coagulación (por ejemplo leucemia promielocítica) o con limitado acceso a un centro de salud, lo que presume un aumento en el riesgo de sangrado **(Grado B nivel 2b)** (4,9,,23,24). Cuando la trombocitopenia está asociada con sangrado activo, en particular gastrointestinal, pulmonar y del SNC se recomienda indicar la trasfusión plaquetaria para mantener un recuento > 50 x 10^9/L**. (Grado C nivel 2b**)(7).

Procedimientos quirúrgicos invasivos en pacientes trombocitopenicos:

Los pacientes oncohematológicos que reciben quimioterapia requieren procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos frecuentemente, en la revisión de la literatura realizada se encontró que el conteo de 40.000/uL a 50.000/uL es seguro para la realización de procedimientos quirúrgicos. **(Grado A nivel 1a)** (4,7). Aunque se establecen niveles puntuales para los diferentes escenarios quirúrgicos (Ver tabla No 7) con la ausencia de anormalidades en la coagulación ,ciertos procedimientos como aspirados de medula ósea y biopsia de medula ósea claramente pueden ser realizados de forma segura con conteos superiores a 20.000/uL, **(Grado D nivel 4**)(4) a su vez pacientes que van a ser llevados a cirugía o a procedimientos invasivos (por ejemplo, biopsia renal, biopsia hepática) el conteo de plaquetas no debe ser inferior a 50 x 10^9 /L si no hay otros defectos con riesgo de sangrado asociado. **(Grado C Nivel 2ª)**(20).En tal caso, como en procedimientos neuroquirurgicos y oftalmológicos puede ser benéfico un nivel mayor de transfusión profiláctica de 100 x 10^9/L **(Grado D Nivel 4)**(7,20) En pacientes con sangrado activo post-quirúrgico y tiempo de protrombina > 1.5 sobre el normal las transfusiones de plaquetas deben estar indicadas ante un sangrado severo (habiendo descartado otras causas de alteración de la hemostasia y el sangrado por deficiencia de suturas) o cuando el recuento de plaquetas cae a niveles inferiores a 50×10^9/L.**(Grado A nivel 1ª)**(7) por último Los datos acumulados demuestran que el conteo superior mayor a 50.000/uL es suficiente para realizar extracciones dentarias y biopsias transbronquiales como siempre exceptuando anormalidades en la coagulación con aceptable riesgo de efectos secundarios **(Grado C nivel 3)**(4).

Punciones lumbares: La recomendación es realizar este procedimiento con conteos superiores a 20.000 plaquetas, aunque en pacientes con diagnostico nuevo de leucemia linfoide aguda se debe garantizar un nivel > 50 x10^9/L, y en pacientes con leucemia promielocitica deben recibir transfusión de CP con conteo menores a 40 X 10^9/L , los estudios clínicos controlados analizados no reportan efectos secundarios importantes con niveles superiores a los indicados**(Grado C nivel 2a)** (4,7,24).

Tabla 7. Niveles de plaquetas en procedimientos invasivos:

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	NIVEL DE PLAQUETAS RECOMENDADO	NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN
Neurocirugía	≥ *100 x 10^9/l*	**2a – C**
Cirugía mayor en Leucemias	≥ *50 x 10^9/l*	**2a – C**
Endoscopía de vías digestiva	≥ *40 x 10^9/l*	**2a – C**
Colocación de catéter central	≥ *40 x 10^9/l*	**2b – C**
Fibrobroncoscopía y lavado broncoalveolar	≥ *30 x 10^9/l*	**2b – C**
Biopsia hepática por vía transyugular	≥ *30 x 10^9/l*	**2b – C**
Punción lumbar en LMA(exceptuando M3) y otras patologías	≥ *20 x 10^9/l*	**2a – C**
Punción lumbar en Dx LLA	≥ *50 x 10^9/l*	**2b – C**

(Modificada de las referencias 7 y 24)

7.6 Evidencia sobre refractariedad plaquetaria:

• Para prevenir la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes que debido a su enfermedad de base (por ejemplo enfermedades oncohematológicas) requerirán del soporte transfusional sostenido con Concentrado de Plaquetas. **(Grado a nivel 1a)** (7).

Adicionalmente la transfusión de CP, ABO no idénticos debe ser considerado como causa de refractariedad plaquetaria. **(Grado B nivel 2a)** (7,23) en caso de comprobarse el diagnostico de refractariedad plaquetaria y se requiera transfusión de CP se recomienda seleccionarlos con < 48 horas de extraídas. **(Grado B nivel 2a)**(7).Por último En pacientes para los que no se encuentran unidades compatibles podrían administrarse dosis más altas de CP provenientes de donantes múltiples. **(Grado D nivel 4**)(7).

7.7 Otras consideraciones

Para las transfusiones de plaquetas (de menos o igual a 45 kg de peso corporal), debe siempre que sea posible. Prevenirse la aloinmunización; por esto debe garantizarse plaquetas ABO específicas Respetando el grupo ABO de los CP tanto como sea posible**.** **(Grado B nivel 2b)** (7,9,20,23). Aunque, la administración de plaquetas ABO no idénticas es una práctica transfusional aceptable, en particular cuando hay escasez de concentrados plaquetarios o cuando el paciente requiere plaquetas HLA compatibles y las mismas no son ABO idénticas. **(Grado D nivel 4)**(7) Las plaquetas Grupo O solo deben ser usadas en los receptores A, B o AB solo si el receptor tiene niveles negativos de títulos anti-A y anti-B **(Grado B nivel2c)** (7,23) en cuanto a la compatibilidad RH: en los pacientes RHD negativo los concentrados en lo posible deben ser RHD negativos en particular si es de género femenino **(Grado B Nivel 3)** (7,23).

Por último el volumen recomendado de plaquetas debe ser 10- 20 ml/Kg para niños por debajo de los 15 Kg y una unidad por aféresis para los mayores de 15 kg **(Buena práctica)**(9,23) y la Duración de la infusión de plaquetas debe realizarse con una tasa de infusión de 20/30 cc/kg/H **(buena práctica)**(23) recordando que los concentrados de plaquetas sin importar el medio de obtención pueden ser almacenados por 5 días a temperaturas entre 20 °C - 24 °C con adecuada viabilidad **(Grado A nivel 1a)**(4,23).

Conclusiones

- La trasfusión profiláctica de plaquetas está indicada en pacientes oncológicos pediátricos**. (Grado B nivel 2b)**(4,7,23,24),

- En pacientes con aplasia medular secundaria a enfermedades hemato-oncológicas o quimioterapia deben recibir transfusión de CP si el conteo plaquetario es menor a 10 X 10^9 / L y no existen otros riesgos de sangrado **(Grado A nivel 1ª** (7, 20,24,). En este

mismo grupo de pacientes cuando el conteo de plaquetas es menor a 20 X 10^9 / L, y existen factores de riesgo de sangrado asociados (sepsis, mucositis severa, alta probabilidad de conteo plaquetario <10 x 10^9/l antes de la siguiente evaluación deben ser transfundidos.**(Grado C Nivel 2b**[9,20,23,24]**).**

- Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y requieren procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos se recomienda que el conteo plaquetario se encuentre entre 40.000/uL a 50.000/uL. **(Grado A nivel 1a)**[4,7]. Se establecen niveles puntuales para diferentes cada procedimiento en particular (ver texto y tabla 7)

3. Indicaciones transfusionales de crioprecipitados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica

Las indicaciones para transfundir este hemocomponente son muy limitadas, y quizá por esta razón la evidencia en torno a este tema es escasa. Se describe que el riesgo de transmisión infecciosa es similar al de los otros componentes transfusionales, aunque si es mayor el riesgo de reacciones alérgicas y anafilaxia[26]. A pesar del incremento en el uso de concentrados de fibrinógeno los crioprecipitados continúan siendo el mayor recurso de fibrinógeno hasta en países desarrollados como Inglaterra [27]. En el estudio de Tinegate Y Col. Realizado en Reino unido encontraron que las tres indicaciones más frecuentes en pediatría son coagulación intravascular diseminada, transfusión masiva y pacientes oncohematológicos y de estos el mayor escenario indicado se establece en la profilaxis de eventos hemorrágicos usando como medida niveles inferiores a 1g/L medidos por el método de Clauss sin reportar en este estudio hallazgos estadísticamente significativos en torno a este nivel usado.

Recomendaciones

Los niveles de fibrinógeno inferiores a 1.0g/L o 100 mg/dl deben ser corregidos mediante transfusión de crioprecipitados en las siguientes condiciones: requerimiento de transfusiones masivas, coagulación intravascular diseminada (CID), disfibrinogenemia congénita o secundaria a medicamentos **(Grado C nivel 2b)**[7,20,26]. Para el manejo de la hipofibrinogenemia la dosis debe ser 1 unidad por cada 5 KG de peso, máximo 10 unidades (lo equivalente al adulto) y luego debe ser monitorizado según los niveles post-transfusión si es necesario **(Grado C nivel 2b)**[20].

Otras consideraciones

Los pacientes que probablemente van a recibir múltiples unidades de crioprecipitados debe ser considerada la vacunación contra hepatitis A y B **(Grado D nivel 3)**(26).

Conclusión

Los Crioprecipitado pueden utilizarse en pacientes con hipofibrinogenemia adquirida por quimioterapia cuando los niveles de Factor I caen por debajo de 1.0g/L o 100 mg/dl. **(Grado C nivel 2b)**(7,20,26)

4. Indicaciones transfusionales de productos irradiados en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncológica.

Consideraciones generales

Dentro de las complicaciones más importantes en cuanto al grado de morbimortalidad se refiere esta la Enfermedad Injerto contra Huésped asociada a trasfusión (EICH-AT) por esta razón medidas como la leucodeplecion de los hemocomponentes que garantizan una cifra $<5X10^6$ leucocitos ha sido una medida protectora eficaz pero que no ha logrado abolir el riesgo de EICH-AT, por esta razón la irradiación de hemocomponentes bien sea con irradiación Gamma o rayos X es el Procedimiento validado como prevención efectiva de esta patología que genera gran morbimortalidad. Esta entidad progresa de forma rápida y conduce a hipoplasia con profunda pancitopenia lo que determina que todas las acciones que permitan abolir el riesgo inherente de esta complicación deben ser formuladas de una forma clara y con el mayor soporte bibliográfico posible. Resaltando como la hacen todas las guías revisadas que todo caso de EICH-AT debe ser notificado al sistema de reporte nacional (9,28).

Recomendaciones

Los Componentes sanguíneos que proceden de un donante en primer o segundo grado de consanguinidad con el receptor deben ser irradiadas **(Grado B nivel 2a)**(9,20,28), al igual que Para pacientes con edad inferior al año de vida se recomienda utilizar GREDL irradiados**(Grado A nivel 1ª)**(7). Por el contrario No es necesario irradiar Glóbulos rojos o Plaquetas en leucemia aguda, excepto para plaquetas HLA- seleccionadas o que se

cumpla alguno de los criterios descritos **(Grado B nivel 1c)**(28). Por otra parte Todos los niños con linfoma de Hodgkin en cualquier estadio de la enfermedad deben recibir GREDL y plaquetas desleucocitadas irradiadas de por vida **(Grado B nivel 1c)**(9,20,28), al igual que los Pacientes tratados con análogos de las purinas por ejemplo Fludarabina, Cladribine y Deoxycoformicina, los cuales deben ser administrados por lo menos 2 años hasta recuperar del todo la función celular inmune **(Grado B nivel 1c).**(9,28). Los otros antagonistas de purinas y nuevos agentes relacionados tales como bendamustina y Clofarabina el uso de componentes irradiados es recomendado por su modo similar de acción **(Grado C nivel 2b)**(28). Para otros regímenes de quimioterapia más recientes como alentuzumab (antiCD 52), los hemocomponentes irradiados deben ser usados después de su uso; Aunque en el caso de Rituximab (antiCD 20) no es recomendado hasta este momento **(Grado C nivel 2b)**(28). En el caso de pacientes con anemia aplásica los cuales requieren terapia inmunosupresora también Se recomienda el uso de hemocomponentes irradiados ya que reciben globulina antitimocito **(Grado C nivel 2b)**(28) se aclara que para los pacientes con los riesgos descritos todos los glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos deben ser irradiados, aunque no es necesario irradiar plasma fresco, crioprecipitados o plasma fraccionado **(Grado B nivel 2a)**(28).. Por ultimo Todos los pacientes que requieran hemocomponentes irradiados deben tener un distintivo con sus datos personales que les permita ser fácilmente reconocidos en el momento de requerir esta terapia. **(Grado C nivel 2b)(28).**

Otras consideraciones

La irradiación de los hemocomponentes puede realizarse con rayos gamma o rayos X, ya que los dos son sistemas de irradiación efectivos para la prevención de EICH-AT **(Grado B nivel 2a).** (28). El mínimo de dosis de irradiación recomendada debe ser entre 15- 25 Gy sin sobre pasar de 25 GY en cualquier punto de la unidad ya que con estas dosis se ocasionan efectos negativos sobre la función y viabilidad de los hemocomponentes **(Grado B nivel 2a)** (28). Una vez irradiados los GREDL deben ser usados dentro de las 24 horas de ser irradiados y dentro de los 5 días de donación. **(Grado A nivel 1a)** (7,9,28). ya que puede existir riesgo de hiperkalemia. Por otra parte Las plaquetas pueden ser irradiadas en cualquier momento de su obtención y pueden ser almacenadas luego hasta completar los 5 días de viabilidad descrita **(Grado A nivel 1a)**(28). Por último se aclara que no es necesario irradiar componentes sanguíneos para

pacientes que van a ser llevados a cirugías de rutina con diagnóstico de tumores sólidos **(Grado C nivel 2b)** (28).

Conclusiones:

TABLA No 8 Indicaciones de irradiación con nivel de evidencia y grado de recomendación

PATOLOGIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN Y NIVEL DE EVIDENCIA
• Transfusiones con componentes provenientes de familiares de 1 y 2 grado de consanguinidad	Grado B nivel 2a
• Enfermedad de Hodgkin	Grado B nivel 1c
• Pacientes en tratamiento con drogas análogas de la purina	Grado C nivel 2b
• Pacientes con anemia aplasica que reciban Timoglobulina.	Grado C nivel 2b
• Pacientes candidatos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (antólogo o alogénico desde el momento del acondicionamiento.	Grado B nivel 1c

(Adaptada de las referencias 7,9,28)

Limitaciones

Aunque existen muchas publicaciones acerca de terapia transfusional, es muy escasa la información que se encuentra sobre transfusiones en pacientes pediátricos, ya que la mayoría de guías de práctica clínica adaptan las recomendaciones de los estudios obtenidos en adultos; este inconveniente es mayor si se selecciona aún más la población de estudio, como en el caso de estas recomendaciones que se limitan a paciente oncológicos en pediatría. Esta limitación fue más evidente cuando se desarrolló la pregunta del uso de crioprecipitados en niños oncológicos, ya que este tema en particular

no se encontró gran evidencia. Sin embargo, a pesar de estas restricciones fue posible desarrollar de forma adecuada las cuatro preguntas de investigación planteadas.

Por otra parte en el momento de homologar los grados y recomendaciones de la evidencia, se identificó que los niveles de medición variaban dependiendo del autor y del año de publicación, a pesar que en muchos estudios se aclaraba que el método de evaluación se encontraba caracterizado según las recomendaciones GRADE, por tal motivo se revisaron cada una de las guías seleccionadas buscando homologar esta información usando como margen de referencia la guía de práctica clínica de más reciente publicación.

8. Cronograma

TOPICO														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Revisión bibliográfica														
Estructuración de la pregunta de investigación														
Estrategia de búsqueda														
Recolección de la bibliografía														
Procesamiento de datos														
Control de calidad de datos														
Análisis de datos														
Análisis de resultados														
Elaboración de manuscrito														
Presentación del trabajo														
Divulgación de resultados														

9. Presupuesto

RUBRO	Autofinanciamiento actual.	
	EVENTOS	TOTAL
PERSONAL	Epidemiólogos Digitadores Personal a cargo de la logística	$ 4.000.000 $ 1.000.000 $ 1.000.000
MATERIALES	Papelería e insumos administrativos.	$ 1.500.000
EQUIPOS	Computador portátil Software estadísticos para la evaluación de la literatura Software para organización bibliográfica: • End-Note ®	$ 2.000.000 $ 2.000.000
SERVICIOS TÉCNICOS	Eventuales	$ 1.000.000
HONORARIOS DE PROFESIONALES PARA REUNIONES DE CONSENSO		$ 2.000.000
BIBLIOGRAFÍA	Artículos que no permiten acceso libre	$1.000.000
PUBLICACIONES	Eventuales	$500.000
TOTAL		$15.000.000

10. Conclusiones y recomendaciones

Aunque la terapia transfusional es un manejo clínico muy frecuente y a pesar que existen muchos reportes al respecto, esta práctica todavía carece de evidencia de alto grado, lo que demuestra la necesidad de realizar estudios clínicos guiados a los pacientes oncohematologicos en pediatría. Es conveniente resaltar que algunas de las recomendaciones sugeridas en este estudio no cuentan con un alto poder estadístico, lo que podría llevar a inferir que solo se consiguió cumplir con el objetivo de dar indicaciones con respecto a algunas prácticas evaluadas.

Finalmente es necesario argumentar que a pesar de las limitaciones encontradas, este trabajo representa un enfoque específico basado en la evidencia sobre la terapia transfusional para niños con cáncer. Y aunque algunas de las recomendaciones son similares a las planteadas en adultos, hay diferencias claves en múltiples áreas. Por último es importante aclarar que para la ejecución de esta serie de recomendaciones e indicaciones requiere una estricta interpretación de los resultados obtenidos y solo así lograr una adecuada adaptación al contexto local.

A. Anexo: Estrategia de búsqueda PUBMED desarrollando la pregunta de investigación preliminar

BUSQUEDA RESUMIDA:

P: población (pacientes oncohematológicos en pediatría)

I: estrategia para intervención: transfusiones de todos los hemocomponentes (plaquetas, glóbulos rojos, plasma fresco, crioprecipitados) productos irradiados, productos desleucocitados, aféresis de plaquetas.

Desenlaces: indicaciones de transfusión en esta población. Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de la literatura y estudios primarios.

Cáncer en general: use filtros para los tipos de cáncer más frecuentes en pediatría.

Resultados: **3410** Títulos en PUBMED.

("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant*"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent*"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR "childhood"[tw] OR "Pediatrics"[MeSH] OR "Paediatric$"[tw] OR "Pediatric"[tw] OR "Peadiatric*"[tw] OR Teen * OR Minors[MeSH] OR "Minor*"[tw]) AND("Blood Component Transfusions"[MeSH Terms] OR "Blood Component Transfusions*" [Text Word] OR “Component Transfusion, Blood”[Text Word] OR “Component Transfusions, Blood” [Text Word] OR “Transfusion, Blood Component”[Text Word] OR “Transfusions, Blood Component”[Text Word] OR “Erythrocyte Transfusions”[Text Word] OR “Transfusion, Erythrocyte”[Text Word] OR “Transfusions, Erythrocyte”[Text Word] OR ”Red Blood Cell Transfusion”[Text Word] OR “Transfusions, Red Blood Cell”[Text Word] OR “Red Blood Cell Transfusions”[Text Word] OR “Transfusion, Red Blood Cell”[Text Word] OR “Platelet Transfusions”[Text Word] OR “Transfusion, Platelet”[Text Word] OR “Transfusions, Platelet” [Text Word] OR “Blood Platelet Transfusion”[Text Word] OR “Blood Platelet Transfusions”[Text Word] OR

“Platelet Transfusion, Blood”[Text Word] OR “Platelet Transfusions, Blood”[Text Word] OR “Transfusion, Blood Platelet”[Text Word] OR “Transfusions, Blood Platelet”[Text Word] OR “Blood Cell Transfusion”[MeSH Terms] OR “Blood Cell transfusion”[Text Word] OR “Blood Transfusion” OR “Plasma Transfusion”[MeSH Terms] OR “Platelet Transfusion”[Text Word] OR “Transfusion Related”[Text Word] OR “Fresh Frozen Plasma”[Text Word] OR “Platelet Rich Plasma”[Text Word] OR “Platelet Rich Plasma”[Text Word] OR “Plasma Cell”[Text Word] OR “Cryoprecipitate”[MeSH Terms] OR “Cryoprecipitate”[Text Word] OR “Crioprecipitate Fibrinogen”[MeSH Terms] OR “Irradiated Blood”[MeSH Terms] OR “Blood Irradiation”[MeSH Terms] OR “Filtration, Leukocyte Reduction”[MeSH Terms] OR “Leukocyte Reduction Procedure”[Text Word] OR “Procedure, Leukocyte Reduction”[Text Word] OR ”Leucocyte Depletion Procedures”[Text Word] OR “Depletion Procedures, Leukocyte”[Text Word] OR “Leukocite Reduction Filtration” [Text Word] OR ”Filtrations, Leukocyte Reduction”[Text Word] OR “Reduction Filtrations, Leukocyte” [Text Word] OR “Blood Transfusions”[MeSH Terms] OR “Transfusion, Blood”[Text Word] OR “Transfusion Blood”[Text Word]OR “Transfusions Blood”[Text Word] OR “Blood Cell Transfusion”[MeSH Terms] OR “Blood Cell Transfusion*”[Text Word] OR “Transfusion Therapy”[Text Word] OR “Blood Component Transfusion”[Text Word] OR “Blood Component Transfusions”[Text Word] OR “Blood Transfusions”[Text Word] OR “Component Transfusion, Blood”[Text Word] OR “Component Transfusion Blood”[Text Word] OR “Erythrocyte Transfusion”[Text Word] OR “Blood Component Removals”[Text Word] OR “Component Removal, Blood”[Text Word] OR “Component Removals, Blood”[Text Word] OR “Removal, Blood Component”[Text Word] OR “Removals, Blood Component”[Text Word] OR“ Pheresis” [Text Word] OR “Phereses”[Text Word] OR “Apheresis”[Text Word] OR “Aphereses”[Text Word]) AND (“Tumors” [MeSH Terms] OR “Tumors*”[Text Word] OR Neoplasms [MeSH Terms] OR “Neoplasms *”[Text Word]OR “tumor” [MeSH Terms] OR “Tumor*”[Text Word] OR “Cancer” [MeSH Terms] OR “Cancer*”[Text Word] OR “Neoplasms” [MeSH Terms] OR “Neoplasms*”[Text Word]) AND ((Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doulb*[tw] OR tripl* OR trebl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR "Evaluation Studies"[Publication Type]

OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))

B. Anexo: Análisis de las revisiones sistemáticas de la literatura Cochrane Library Leukoreduction Simancas 2012

Referencia	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo / calidad de la evidencia	Numero de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Resultados	Tamaño del efecto (desenlaces)	Fuente de financiación
Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion Simancas D, Martí A, Hidalgo R, Bangdiwala S.	Revisión sistemática de la literatura de estudios clínicos controlados y aleatorizados	(++)	No es descrito en el meta-análisis	Pacientes que requieran transfusiones de concentrados de glóbulos rojos.	Transfusiones alogenicas de glóbulos rojos sin limite de edad.	Concentrados de glóbulos rojos no leucoreducidos.	Durante la realización de los estudios analizados	Resultado primario: incidencia del daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI) Resultados secundarios: Muerte debida a cualquier causa.	Encontraron gran heterogeneidad entre los estudios evaluados con un $I^2 > 50\%$: Por el tipo de complicación pos-transfusión evaluadas. Por la técnica o el tipo de material usado durante las transfusiones. Los estados de inmunidad de los pacientes analizados en cada estudio. Si el	The Cochrane Collaboration .No existen conflictos de interés.

Et al. Cochrane Database of Systematic Reviews **2012**, Issue 3. Art. No.: CD009745: 1-13.								Incidencia de otras complicaciones no infecciosas. Infecciones de cualquier otra causa Otros eventos adversos relacionados con la transfusión.	estudio analizó o no transfusiones masivas, con todos estos detalles el grupo de investigación analizo la incidencia de TRALI como el desenlace principal del estudio: Reacciones alérgicas ocurrieron en el 1% al 2% de todas las reacciones Transfusionales los síntomas reportados fueron desde prurito, urticaria, eritema, todas estas reacciones ocurren en los minutos posteriores a la transfusión TRALI: Se determino como aquellos pacientes que presentaron dificultad respiratoria con moderada a severa hipoxemia (Pao2 30 to 50mmHg), con edema pulmonar, fiebre (definida como un aumento de la temperatura de 1,8 a 2,8 ªC dentro de las 6 horas de recibir una transfusión. sin encontrar mas evidencia publicable.	

BLOOD ANAEMIA PRESTON 2012

Referencia	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo/calidad de la evidencia	Numero de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Resultados	Tamaño del efecto (Desenlaces)	Fuente de financiación
Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer Preston N, Hurlow A, Brine J, Bennett M.Cochrane Database of Systematic Reviews (2012), Issue 2. Art. No.: CD009007. 1-9	Revisión sistemática de la literatura de estudios clínicos controlados y aleatorizados	(++)	653 pacientes con cáncer avanzado que requerían transfusión de glóbulos rojos.	Pacientes niños y adultos con cáncer en estados avanzados que requieran transfusión de Glóbulos rojos.	Transfusión de glóbulos rojos desleucocitados en pacientes con cáncer avanzado con anemia basados en la fatiga y la disnea	Transfusión de Glóbulos rojos en pacientes terminales solo por niveles de Hemoglobina establecidos	Durante el tiempo de estudio de los 12 estudios seleccionados para el análisis	Se requieren estudios de alta calidad que permitan determinar la efectividad de la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con cáncer en estado avanzados de la enfermedad.	Al usar escalas objetivas de evaluación de la calidad de vida de los pacientes, Se encontró que del 31 al 70% de pacientes requieren transfusiones para obtener un beneficio transitorio que inicia al 2 día y dura hasta el día 14 en la calidad de vida de los pacientes anémicos con cáncer en estados avanzados. Todos los estudios analizados usaron	The Cochrane Collaboration.No existen conflictos de interés.

									diferentes escalas para la definición de la calidad de vida. El nivel medio de Hb encontrado antes de recibir la transfusión fue 7,9 g/dL y la media post transfusión fue de 10 g/dL. Este estudio sugiere que cerca de un tercio de pacientes puede no beneficiarse de las transfusiones y que la duración de la respuesta a las transfusiones en los pacientes terminales es corta.	

OTHER STRATEGIES CARSON 2012

Referencia	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo/calidad de la evidencia	Numero de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Resultados	Tamaño del efecto (Desenlaces)	Fuente de financiación
Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review). Carson J, Carless P, Hebert P.Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD002042.	Revisión sistemática de la literatura de estudios clínicos controlados y aleatorizados	(++)	19 estudios que analizan en total 6264 pacientes	Pacientes con anemia que puedan o no requerir transfusión autologa o alogenica de glóbulos rojos.	Estrategia restrictiva (nivel bajo de Hb 7- 9 g/dL y 2 estudios de 8- 10 g/dL.) para transfusión autologa o alogenica de glóbulos rojos.	Estrategia liberal (niveles normales de Hb igual o superior a 10-13 g/dL, mantener niveles iguales o superiores a 12 g/dL)) para transfusión autologa o alogenica de glóbulos rojos.	Durante el tiempo de realización de los estudios analizados en el meta-análisis	Proporción de pacientes con riesgo de evento adverso transfusional autologa o alogenica de glóbulos rojos. Proporción de transfusiones autologas y alogenicas d glóbulos rojos Calculo de la morbilidad (infarto agudo de miocardio, evento cardiaco, edema pulmonar, accidente cerebrovascular, tromboembolismo, falla renal, infección,	La estrategia restrictiva redujo el riesgo de recibir una transfusión un 39 % con un RR 0.61 IC 95% 0.52 a 0.72, La cantidad de unidades que se evitan transfundir por paciente con la estrategia restrictiva fue de 1.19 unidades por paciente IC 95% 1.85 a 0.53 unidades. No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 30 días entre las 2 estrategias evaluadas, aunque la	The Cochrane Collaboration. No existen conflictos de interés.

								hemorragia, confusión) mortalidad y tiempo de hospitalización.	mortalidad intrahospitalaria fue el 23 % menor con la estrategia restrictiva con un RR de 0.77 IC 95% de 0.62-0.95, los eventos cardiacos (infartos de miocardio, arritmias cardiacas, edema pulmonar o angina no se incrementaron con el uso de estrategia restrictiva RR 0.96 IC 95% de 0.70 - 1.32, la tasa de infecciones descendió un 19% con el uso de estrategia restrictiva, aunque no fue estadísticamente significativa RR 0.81 IC 95% 0.66 a 1.00 .No hubo	

									diferencias significativas en cuanto a edema pulmonar, neumonía, accidente cerebrovascular con las 2 estrategias transfusional Los estudios analizados en unidades de cuidados intensivos en pacientes pediátricos confirma la seguridad de transfusión con un nivel de Hb de 7 g/dL En pacientes quienes no tienen una enfermedad coronaria aguda se benefician de transfusiones con niveles entre 7.0 g/dL a 8 g/dL. ya que los beneficios	

									de minimizar la transfusión son mayores que el riesgo de transfundir glóbulos rojos	

PLATELET PROPHYLA ESTCOURT 2012

Referencia	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo/calidad de la evidencia	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Resultados	Tamaño del efecto (Desenlaces)	Fuente de financiación
Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation (Review).Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy M, Tinmouth A, Heddle N Cochrane Database of Systematic	Revisión sistemática de la literatura de estudios clínicos controlados y aleatorizados	(++)	18 estudios analizados con un total de 2.331 pacientes incluidos en el análisis de la revisión.	Pacientes trombocitopenico secundarios con desordenes hematológicos que han recibido quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas que fueron o no transfundidos con concentrados plaquetarios.	Transfusión profiláctica de plaquetas (el consenso actual se encuentra en recibir transfusión de plaquetas cunado se tiene un conteo menor a 10 x10^9 /µL). Sin existir otros riesgos de sangrados como sepsis, uso de antibióticos u otras	Transfusión terapéutica de plaquetas (solo transfundir en caso de sangrados)	Durante el tiempo de realización de cada estudio analizado en el meta-análisis.	Transfusiones de plaquetas profilácticas comparadas con transfusiones de plaquetas terapéuticas medidas con respecto al número y severidad de sangrados, mortalidad secundaria al sangrado, Refractariedad plaquetaria,	Los estudios mostraron que los pacientes que reciben un trasplante autologo tienen menor riesgo de sangrado que los pacientes que reciben protocolos de quimioterapia intensos o trasplantes alogenicos RR 0.73 IC 95% 0.65 a 0.82. No hay evidencia que apoye la	The Cochrane Collaboration. No existen conflictos de interés.

Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD004269.					anormalidades de la hemostasia.			requerimiento de transfusión de glóbulos rojos, tiempo de hospitalización, y eventos adversos asociados a la transfusión.	transfusión de plaquetas profiláctica como estrategia de prevención de sangrados No hay evidencia que sugiera el cambio del nivel de transfusión de plaquetas de 10 x 10^9 aunque existe equivalencia en la literatura con el uso de 20 x 10^9 No hay evidencia que la cantidad de plaquetas transfundidas afecte en el sangrado grado 4 de la WHO	

Bibliografía

1. GPC 5 Repetto L, Moeremans K, Annemans L. European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment; Cancer Treatment Reviews 32 (2006) S5– S9.
2. Jimenez A, Gini S, Echaverria O, Lemir M. Guidelines for appropriate use of blood products in pediatric patients. Pediatr. Asuncion. 2007; 34 (1): 46-68.
3. Solheim B, Wesenberg F. Rational use of blood products. European Journal of Cancer. 2001; 37: 2421-2427.
4. Schiffer C, Anderson K, Bennet C y Col. Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology. 2001; 19 (5): 1519 – 1538.
5. Ness P, Braine H, King K y Col. Single- donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. Transfusion. 2001; 41: 857 - 861.
6. Fasano R, Luban N. Blood component Therapy. Pediatric Clinics Of North America. 2008; 55 421-445.
7. Pozo A. Kuperman S. Benzadon R, Fernandez J, Kiman R y col. Uso De Transfusiones En Pediatria. Rev. argent. transfus;33(3/4):233-245, 2007.
8. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force; British Journal of Haematology, (2010) 152, 35–51.
9. Gibson B, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton M, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland D, Rowley M, Turner G. Transfusion guidelines for neonates and older children; British Journal of Haematology (2004) 124 (4); 433–453
10. Simancas D, Martí A, Hidalgo R, Bangdiwala S. Et al. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion.Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009745.

11. Carrasquilla G, Bossert T,Quintero J,Mieth K, Guerrero R, Sánchez R,Misas J,Riascos A, y Col. Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Bogotá, Colombia 2010.
12. OMS. Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial. Datos y cifras de la encuesta sobre la seguridad de la sangre 2007. Nota descriptiva n°279. : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/es/.
13. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and Outcomes of Anemia in Cancer: A Systematic Review of the Literature. The American Journal of Medicine. 2004; 116 (7A): 11s- 25s.
14. Pozo A. Y Col. Boletín del grupo cooperativo ibero-americano de medicina transfusional. 2006. N° 22.

15. Cremieux P, Barret B, Anderson K, Slavin M. Cost of outpatient Blood Transfusion in Cancer Patients. Journal of clinical Oncology. 2000; 18, (14): 2755-2761.
16. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*Carson J, Grossman B, Kleinman S, Tinmouth A, Marques M, Fung M, Holcomb J, Illoh O, Kaplan L, Katz L, Rao S. Annals of Internal Medicine (2012) Volume 157 • Number 1: 50-59.
17. The AGREE Collaboration. Evaluación de guías de práctica clínica. Instrumento AGREE. 2001 [consultada 5 de julio de 2007]. Disponible en: http://www.agreecollaboration.org/ pdf/es.pdf.
18. Wilson J Yao G, Raftery J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, eopoetin beta and darbopoetin alpha in anaemia associated with cáncer, especially that attributable to cáncer treatment. Health technol assess. 2007;11:1-202.
19. Rodgers G, Becker P,Bennet C, Cella D,Chanan A, Chesney C. et al. Cancer and Chemoterapy induced Anemia; National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology- v 3. 2009.

20. Ministry Of Health Singapore.(College Of family Physicians Singapure, College of Anestesiologist, Singapore, College of Surgeons Singapure, Academy of medicine Singapure). HSA - MOH Clinical practice guidelines 1/2011.Clinical Blood Transfusion. http://es.scribd.com/doc/57067687/SINGAPORE-CPG-Blood-Transfusion-Final.

21. Carson J, Carless P, Hebert P.Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD002042.

22. Preston N, Hurlow A, Brine J,Bennett. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer M.Cochrane Database of Systematic Reviews (2012), Issue 2. Art. No.: CD009007. 1-9.

23. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions; Br J Haematol. 2003 Jul;122(1):10-23.

24. Barnard D, Portwine C, Sung L, Dupuis L,Romanick M, Erdmann G,McDermid A, Choquette A, McCory M. Guideline for platelet transfusion thresholds for pediatric hematology/oncology patients. Edmonton (Alberta): C17 Council; 2011 Mar. 55 p.

25. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy M, Tinmouth A, Heddle N. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD004269.

26. Chairman J, Atterbury C, Bolton M, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson M. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatan; British Journal of Haematology, (2004) 126, 11–28.

27. Tinegate H Allard S, Grant C, S. Hennem S KilnerM, Rowley M, Seeney F. Stanworth S. Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. Transfusion Medicine, (2012) 22, 356–361.

28. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force; British Journal of Haematology, (2010) 152, 35–51.