

Contenido de los componentes sanguíneos que se transfunden: situación actual y perspectivas de futuro

COORDINADORES: A. FORTEZA. *Palma de Mallorca*
J. CID. *Barcelona*

Resumen del simposio

En los últimos 40-50 años los cambios producidos en la obtención, fraccionamiento, procesamiento, inactivación y almacenamiento de los componentes sanguíneos hacen aconsejable la revisión periódica de la composición de los mismos, para conocer lo que transfundimos. Igualmente la concentración de estas funciones en los denominados centros de transfusión separados logísticamente de los servicios de transfusión y de los hospitales, potencia el interés de estas revisiones. Desde la transfusión brazo a brazo, la posterior incorporación de recipientes de vidrio, hasta la utilización de los de material plástico, la posibilidad de manipulación de la sangre extraída se ha visto incrementada, facilitando la obtención de unos componentes sanguíneos cada vez más seguros y adecuados.

La seguridad transfusional ha sido uno de los objetivos de esta evolución, para conseguir la inactivación de patógenos transmisibles por la transfusión. La dosificación del producto a transfundir, estandarizando su composición, ha sido otro de los logros, alcanzando productos controlados en su calidad, que satisfacen el rendimiento esperado. La posibilidad de obtención y de transfusión del componente sanguíneo deseado, sin las interferencias de los otros componentes, ha posibilitado la transfusión únicamente del componente sanguíneo que el paciente precisa. Por último, la posibilidad de obtención de unos hematíes universales para poderlos transfundir a cualquier paciente es un reto para el futuro, que facilitaría la seguridad transfusional y simplificaría el trabajo en los servicios de transfusión. Resumiendo, los pilares de estos cambios serían la seguridad transfusional alcanzada, la purificación y la estandarización del producto.

Pero de todo ello, van a hacer una revisión nuestros compañeros, que tienen una larga experiencia y conocimiento en este campo de nuestra especialidad.

En primer lugar, el doctor Joan Cid, del laboratorio de elaboración de componentes sanguíneos del Banc de Sang i Teixits de Catalunya, va a hablar de los concentrados de hematíes obtenidos a partir del fraccionamiento de la sangre total y de las perspectivas de futuro en este campo.

A continuación, el doctor Miguel Lozano, del Servicio de Hemoterapia y Hemostasia del Hospital Clínico Provincial de la Universidad de Barcelona, hará una revisión de los concentrados de plaquetas, obtenidos ya desde el PRP o plasma rico en plaquetas o desde la capa leucoplaquetar y también por aféresis, con una mención especial de los rendimientos transfusionales, las dosis y la actividad, según el origen de la obtención de este componente sanguíneo.

Por último, el doctor Íñigo Romón, responsable de la Gestión de Calidad del Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria, expondrá los aspectos de la transfusión de plasma. Tema en continua controversia, tanto por la utilización del plasma cuarentenado frente al plasma inactivado como por sus indicaciones, cada vez más discutidas.

CONCENTRADOS DE HEMATÍES OBTENIDOS A PARTIR DEL FRACCIONAMIENTO DE LA SANGRE TOTAL: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

J. CID VIDAL

Laboratorio de Elaboración de Componentes Sanguíneos. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción

Nos encontramos en el segundo siglo en el cual la sangre humana se almacena para su posterior transfusión. En un inicio, la transfusión se realizaba directamente, de brazo a brazo, por la imposibilidad de conservar de forma viable la sangre almacenada. Posteriormente, con la ayuda de anticoagulantes se pudo almacenar la sangre en recipientes de vidrio¹. La necesidad posterior de trasladar la sangre al frente bélico desde los puntos de recolección en la retaguardia durante los principales conflictos mundiales permitió el desarrollo de los modernos contenedores de plástico².

En general, los modernos sistemas líquidos de almacenamiento de los concentrados de hematíes (CH) mantienen éstos en condiciones óptimas para su transfusión. Sin embargo, existen estudios acerca de las condiciones de almacenamiento y viabilidad de los CH que hacen necesaria una revisión del tema³. Para ello, en primer lugar, revisaremos la fisiología del hematíe; a continuación, explicaremos la forma de elaboración de CH a partir del fraccionamiento de las bolsas de sangre total así como la lesión de almacenamiento que sufre; y concluiremos con las perspectivas de futuro.

Función normal del hematíe

Los hematíes son células con forma de disco bicóncavo, de unos 7,5 μm de diámetro, cuya principal función es la liberación de oxígeno a los tejidos y órganos corporales. Para realizar esta función, el hematíe es una célula altamente especializada, sin núcleo, y así dispone de la totalidad del citoplasma para contener la hemoglobina, molécula que le permite transportar el oxígeno.

En condiciones normales, el oxígeno se une a la forma reducida (ferrosa) de la hemoglobina cuando el hematíe circula por los capilares pulmonares, con una elevada presión parcial de O_2 (pO_2). Cuando el hematíe circula por la microcirculación, con una baja pO_2 , la hemoglobina libera el oxígeno a los tejidos. Esta ca-

pacidad de carga y descarga de oxígeno por parte de la hemoglobina queda descrita por la curva de disociación de la oxihemoglobina, con una característica forma sigmoidal. Esta curva de disociación puede ser modificada por cambios de temperatura, pH y niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)². Por tanto, es necesario tener presentes estos principios cuando almacenamos nuestros CH si queremos que la transfusión de hematíes dé como resultado el incremento de la concentración total de hemoglobina y, por tanto, del incremento global de la capacidad de oxigenar el organismo.

Además, el hematíe debe mantener su integridad y deformabilidad: su integridad porque en el interior del citoplasma del hematíe es donde la hemoglobina es realmente útil para transportar el oxígeno; y su deformabilidad porque el hematíe debe poder circular por la microcirculación que presenta capilares con diámetros de 3-8 μm . Para mantener estas dos características, ha de mantener activo su metabolismo⁴.

La maquinaria metabólica del hematíe se basa en dos vías principales: la glicolisis anaerobia y la vía de la pentosa fosfato. El metabolismo de la glucosa por la vía de la glicolisis anaerobia o de Embden-Meyerhof representa el 90% de la actividad metabólica del hematíe. Con esta vía, el eritrocito obtiene principalmente energía en forma de ATP, aunque también adquiere NADH para mantener reducido el hierro de la hemoglobina. Gracias a una derivación de esta vía metabólica, conocida como derivación Rapoport Luebering, también puede producir 2,3-DPG, que le permite regular la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El 10% restante del metabolismo está representado por la vía de la pentosa fosfato con la cual obtiene NADH necesario para mantener un estado reducido del glutatión y así defenderse ante los ataques oxidativos⁵.

Con los requisitos hasta aquí expuestos, el hematíe se nos presenta como un transportador pasivo de oxígeno desde los capilares pulmonares hasta la microcirculación. Pero recientes estudios apoyan la hipótesis que el hematíe, en realidad, es un transportador de oxígeno activo⁶⁻⁸. En condiciones normales, la presencia de una elevada pO_2 tiende a saturar la capacidad de oxigenación de la molécula de hemoglobina, como se ha comentado anteriormente. Esta hemoglobina oxigenada presenta una conformación alostérica conocida como *oxigenada* o *relajada* [Hb-O_2 (R)], la cual expone en su superficie unos lugares muy conservados y con gran apetencia por los grupos S-nitrosotioles (SNO). La molécula de hemoglobina así formada en los pulmones (SNO-Hb) circula hasta la microcirculación, donde encuentra un ambiente pobre en pO_2 . En estas condiciones, la Hb libera el oxígeno y cambia a una conformación alostérica conocida como *no oxigenada* o *tenso* [Hb-O_2 (T)]. Este cambio conformacional libera los grupos SNO, con acción directa sobre la musculatura lisa de las arteriolas y los capilares, permi-

tiendo así el aumento de flujo sanguíneo por una zona pobremente oxigenada.

Elaboración de CH a partir del fraccionamiento de las bolsas de sangre total

La disponibilidad de CH en los servicios transfusionales para su uso se debe a la donación de sangre de forma voluntaria y altruista. Estos CH pueden obtenerse de forma directa mediante procedimientos de donación por aféresis o pueden elaborarse a partir del fraccionamiento de una bolsa de sangre total.

A continuación repasaremos brevemente las formas de elaboración de CH a partir de las bolsas de sangre total y, en concreto, mediante el sistema de la capa leucoplaquetaria (CLP) o sistema *buffy coat*, tal como se conoce en la bibliografía anglosajona.

Tradicionalmente, el fraccionamiento de las bolsas de sangre total se realizaba con el sistema del plasma rico en plaquetas (PRP)⁹. Pero, en los años ochenta, algunos centros de transfusión europeos idearon un sistema diferente: el sistema de la CLP¹⁰. Con este nuevo sistema se conseguía reducir el contenido leucocitario de los CH obtenidos. Desde entonces, se ha producido un gran avance tecnológico con la aparición de sistemas electromecánicos que ayudan en la separación física de los tres componentes sanguíneos: CH, CLP y plasma¹¹.

La configuración de las bolsas de plástico donde se recoge la sangre total también sufrió un cambio importante a finales de los años ochenta. En un principio, tanto el plasma como la CLP se extraían de la bolsa de sangre total a partir de una abertura situada en la parte superior de la bolsa y el CH permanecía en la bolsa original, configuración que se conocía como *top and top*¹². Posteriormente, la bolsa de sangre total tuvo una configuración *top and bottom*, es decir, el plasma se extraía por la parte superior de la bolsa y el CH por la parte inferior, mientras que la CLP permanecía en la bolsa madre¹³. Este cambio de configuración de la bolsa de recogida de la sangre total supuso una pequeña gran revolución, pues se optimizó la elaboración de componentes sanguíneos a partir del fraccionamiento de las bolsas de sangre total^{14,15}. Por último, estamos viviendo actualmente una nueva revolución con la automatización completa de los procesos de centrifugación y separación de componentes sanguíneos con la ayuda de utensilios como OrbiSac^{15,16} y Atreus¹⁷.

Lesión de almacenamiento

Con estas nociones fisiológicas básicas anteriormente expuestas se puede comprender que el almacenamien-

to de los hematíes en las condiciones habituales de los bancos de sangre va a producir una serie de alteraciones. El conjunto de estos cambios se conoce como la *lesión de almacenamiento*, que puede definirse como el conjunto de cambios bioquímicos y biomecánicos en los eritrocitos durante su almacenamiento y que reducen su posterior supervivencia y funcionamiento al ser transfundidos². De hecho, esta limitación indica cuál va a ser la caducidad de los concentrados de hematíes que elaboramos. Tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, el último día de conservación queda marcado por el hecho que $\geq 75\%$ de los hematíes debe circular en el receptor al cabo de 24 horas de ser transfundido. En el caso de analizar la supervivencia de los hematíes *in vitro*, la UE marca como máximo un 0,8% de hemólisis en el interior de la bolsa, mientras que en EE UU el máximo permitido es de 1%. A partir de estas limitaciones, la conservación de los hematíes con las actuales soluciones conservadoras (SAG-M: cloruro sódico, adenina, glucosa y manitol) permite su almacenamiento hasta 42 días.

Los cambios bioquímicos que se producen en la lesión de almacenamiento son los siguientes²:

1. Un descenso progresivo de los niveles de 2,3-DPG que se manifiesta ya a los siete días de conservación aunque estas cifras se recuperan al cabo de 24-72 horas de producirse la transfusión.
2. Un progresivo descenso en la concentración de ATP y cambios morfológicos de los hematíes. No existe una clara correlación entre el descenso en los niveles de ATP y los cambios morfológicos, pues el desarrollo de equinocitos precede a la disminución de ATP. Además, la disminución de ATP se correlaciona de forma pobre con la supervivencia a las 24 horas de la transfusión, excepto cuando los niveles de ATP son inferiores al 50%.
3. Una acumulación intracelular de calcio que sólo se produce en situaciones extremas de depleción de ATP, depleción que no ocurre en las condiciones de almacenamiento habituales.
4. Una serie de cambios metabólicos de forma que se realiza de modo preferente la vía de la glicólisis anaerobia y se inhibe la vía de la pentosa fosfato. Así, el eritrocito pierde poder reductor y se vuelve más sensible a futuros ataques oxidativos. No se ha estudiado el impacto clínico de la pérdida del efecto protector antioxidante.

El conjunto de cambios biomecánicos hace referencia a la pérdida de fosfolípidos de la membrana eritrocitaria así como a una distribución anómala de éstos². Tales cambios se traducen en la formación de microvesículas, en la aparición de los equinocitos y esferocitos y, por último, en un aumento de la fragilidad osmótica que se traduce en la hemólisis de los hematíes. La adición de las modernas soluciones conservadoras disminuye esta serie de cambios biomecánicos pero se

desconocen los mecanismos fisiológicos que los producen. Por último, el ataque oxidativo a los hematíes produce la oxidación de proteínas y la peroxidación de lípidos que alteran las proteínas del citoesqueleto y los fosfolípidos de membrana. La relación entre la oxidación y la viabilidad de los hematíes transfundidos no está claramente establecida.

Perspectivas de futuro

Existen diferentes aproximaciones en relación con los objetivos para mejorar los concentrados de hematíes que estamos preparando actualmente. Entre ellos, podemos destacar la estandarización de los CH¹⁸, el hecho de poder alargar la caducidad actual¹⁹, la disminución del riesgo transfusional de infección²⁰ y la elaboración de hematíes universales^{21,22}.

El concepto de estandarizar el CH obtenido se refiere a la disminución de variabilidad en el contenido de hemoglobina. Esto ocurre por la diversidad en los donantes y en las donaciones de sangre: en los donantes porque cada uno de ellos presenta una cifra de hemoglobina y hematocrito diferente²³; y en las donaciones porque el volumen de sangre extraído puede variar de 405 mL a 495 mL. Se registra últimamente una tendencia a intentar estandarizar el contenido final de los CH, lo cual puede lograrse fácilmente con eritroaféresis. En el caso del fraccionamiento de las bolsas de sangre total, la solución al problema radica en la extracción a los donantes de un volumen de sangre en relación con su volemia, hemoglobina y hematocrito¹⁸. En cualquier caso, conocer la cifra de hemoglobina que contiene el CH que vamos a transfundir nos podría ayudar a reducir el número total de bolsas transfundidas²⁴.

En cuanto a la caducidad de los CH, gracias a la adición de SAG-M, es de 42 días. En Estados Unidos se utiliza habitualmente Adsol[®] o Optisol[®], mientras que Nutrice1[®] es la solución conservadora estándar en Canadá. Durante muchos años se ha creído que era difícil conservar los hematíes más allá de las seis semanas que estas soluciones conservadoras permiten almacenar y que se utilizan desde los años ochenta. Pero un estudio aparecido en 1986 demostró que era posible almacenar hematíes viables durante cien días²⁵. Este hecho hizo que diferentes autores investigaran tal posibilidad y se desarrollaran nuevas soluciones de conservación que permiten alargar la caducidad de los concentrados de hematíes hasta las doce semanas²⁶. En general, las soluciones aditivas experimentales (conocidas como EAS en la bibliografía anglosajona) contienen los mismos elementos básicos pero en diferentes concentraciones, por ejemplo, las EAS contienen NaCl, NaHCO₃, Na₂HPO₄, adenina, dextrosa y manitol. Pequeños cambios en la concentración de NaCl en la EAS-76 hi-

cieron posible el almacenamiento de los concentrados de hematíes de forma viable durante doce semanas, tal como se ha publicado²⁶. En resumen, alargar la caducidad de los concentrados de hematíes más allá de las seis semanas es posible y, de hecho, diferentes grupos de trabajo están investigando esta posibilidad³.

Otra área de mejora sería la disminución del riesgo transfusional de infección, en concreto la disminución del riesgo de contaminación bacteriana. Si bien, es un problema principal con la transfusión de plaquetas, debido a su elevada temperatura de conservación, es conocida la existencia de bacterias que pueden desarrollarse a 4 °C en el interior de los CH. Una aproximación para la solución de este problema sería el programa de inactivación de patógenos que lleva a cabo Cerus con la adición de un psoraleno, en concreto el S-303. Los estudios que estas compañías llevaban a cabo durante el año 2003 se encontraban ya en fase III; pero en el mes de septiembre de 2003 las compañías comunicaron la suspensión de estos estudios como una medida de precaución ante la aparición de dos anticuerpos en sendos pacientes transfundidos con hematíes tratados con S-303. Según el mismo comunicado, los anticuerpos se detectaron con las pruebas pretransfusionales habituales, y los pacientes –si bien desarrollaron estos anticuerpos– no presentaron efectos adversos clínicos a la transfusión de los hematíes tratados con S-303²⁷.

Por último, la elaboración de hematíes universales simplificaría enormemente el trabajo de los laboratorios de transfusión y se ofrecería una gran seguridad transfusional al receptor. Existen dos aproximaciones en estudio para este tema.

- En primer lugar, gracias a la acción enzimática para eliminar los residuos glucídicos que forman el grupo ABO, se lograría la conversión de todos los hematíes a grupo O²¹.
- En segundo lugar, la adición de polietilenglicol (PEG) podría disminuir o incluso suprimir la inmunogenicidad de ciertas proteínas, por ejemplo el antígeno Rh(D), y así convertir todos los hematíes en Rh(D) negativo²².

Si bien la elaboración de hematíes universales, de grupo O Rh(D) negativo, presenta unas aproximaciones teóricas posibles, existen dificultades técnicas que están por resolver. En cualquier caso, el estudio continúa.

En resumen, estamos viviendo una época fascinante para el estudio de la elaboración de los concentrados de hematíes.

Bibliografía

1. Lozano M, Cid J. Frederic Duran-Jordà: a transfusion medicine pioneer. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 75-81.
2. Tinmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 91-107.

3. Hess JR, Greenwalt TG. Storage of red blood cells: new approaches. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 283-95.
4. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993; 30: 171-92.
5. Hogman CF, Meryman HT. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 275-96.
6. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996; 380: 221-6.
7. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 1997; 276: 2034-7.
8. Wolzt M, MacAllister RJ, Davis D, Feelisch M, Moncada S, Vallance P, et al. Biochemical characterization of S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, no release, and biological activity. *J Biol Chem* 1999; 274: 28983-90.
9. Heaton WAL, Rebullá P, Pappalètera M, Dzik WH. A comparative analysis of different methods for routine blood component preparation. *Transfus Med Rev* 1997; 11: 116-29.
10. Prins HK, de Bruijn JC, Henrichs HP, Loos JA. Prevention of microaggregate formation by removal of "buffy-coats". *Vox Sang* 1980; 39: 48-51.
11. Pasqualetti D, Ghirardini A, Cristina AM, Vaglio S, Fakeri A, Waldman AA, et al. Blood component fractionation: manual versus automatic procedures. *Transfus Apher Sci* 2004; 30: 23-8.
12. Pietersz RNI, Loos JA, Reesink HW. Platelet concentrates stored in plasma for 72 hours at 22 °C prepared from buffy coats of citrate-phosphate-dextrose blood collected in a quadruple-bag saline-adenine-glucose-mannitol system. *Vox Sang* 1985; 49: 81-5.
13. Högman CF, Eriksson L, Hedlund K, Wallvik J. The bottom and top system: a new technique for blood component preparation and storage. *Vox Sang* 1988; 55: 211-7.
14. Hurtado C, Bonanad S, Soler M, Mirabet V, Blasco I, Planelles M, et al. Quality analysis of blood components obtained by automated buffy-coat layer removal with a top & bottom system (Optipress (R)II). *Haematologica* 2000; 85: 390-5.
15. Cid J, Claparols M, Pinacho A, Hernández JM, Ortiz P, Puig LS, Pla RP. Comparison of blood component preparation methods of whole blood bags based on buffy coat extraction. *Transfus Apher Sci* 2007 [Epub ahead of print].
16. Gulliksson H, Sjödin A, Sandgren P, Vesterinen M, Larsson S, Diedrich B. Automated preparation of platelet concentrates from pooled buffy coats using the Gambro OrbiSac system. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 11-2.
17. Cid J. Blood component preparation with the Atrius 2C+ system in routine use. *Vox Sang* 2007 [in press].
18. Hogman CF, Knutson F. Standardized units of RBCs: Is it time for implementation? *Transfusion* 2000; 40: 330-4.
19. Beutler E. Back to the future in RBC preservation. *Transfusion* 2000; 40: 893-5.
20. Álvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002; 42: 994-8.
21. Goldstein J. Conversion of ABO blood groups. *Transfus Med Rev* 1989; 3: 206-12.
22. Fisher TC. PEG-coated red blood cells-simplifying blood transfusion in the new millennium? *Immunohematology* 2000; 16: 37-48.
23. Lozano M, Narváez J, Faúndez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, et al. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en la población española. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 774-7.
24. Arslan O, Toprak S, Arat M, Kayalak Y. Hb content-based transfusion policy successfully reduces the number of RBC units transfused. *Transfusion* 2004; 44: 485-8.

25. Meryman HT, Hornblower ML, Syring RL. Prolonged storage of red cells at 4 degrees C. *Transfusion* 1986; 26: 500-5.
26. Hess JR, Hill HR, Oliver CK, Lippert LE, Rugg N, Joines AD, et al. Twelve-week RBC storage. *Transfusion* 2003; 43: 867-72.
27. Ríos JA, Hambleton J, Viele M, Rugg N, Sindermann G, Greenwalt T, et al. Viability of red cells prepared with S-303 pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2006; 46: 1778-86.

CONCENTRADOS DE PLAQUETAS: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

M. LOZANO MOLERO

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Provincial. Barcelona

Introducción

Los concentrados de plaquetas (CP) constituyen un pilar esencial en el tratamiento de los pacientes con alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas. En los aproximadamente cuarenta años en los que esta herramienta terapéutica ha estado disponible, se han producido numerosos cambios en la forma de preparar y almacenar este producto. La presente comunicación pretende resumir la situación actual y las perspectivas de futuro.

Concentrados de plaquetas obtenidos a partir de donaciones de sangre total

Durante muchos años las donaciones de sangre total fueron la principal fuente de plaquetas para transfusión. Dos métodos se han utilizado para preparar los CP: el método del plasma rico en plaquetas (PRP) y el método de la capa leucoplaquetaria (CLP).

Método del plasma rico en plaquetas

El método del PRP fue el primero utilizado en la preparación de CP. Tras una centrifugación suave de la bolsa de la sangre total, donde el PRP se separa del paquete eritrocitario, una centrifugación intensa y un periodo de reposo (aunque recientemente la importancia de este periodo de descanso ha sido puesta en entredicho¹) permitían la preparación de un CP adecuado para ser transfundido a pacientes a una dosis clínicamente relevante. Antes de que se introdujera la segun-

da etapa, el volumen a transfundir (unos 180 mL por cada unidad) limitaba el número de unidades a administrar antes de causar una sobrecarga líquida a los receptores. Durante muchos años, y aún hoy en Estados Unidos, ha sido el método utilizado para preparar CP a partir de donaciones de sangre total.

Sin embargo, el método del PRP tiene algunas limitaciones. La centrifugación intensa de la segunda etapa provoca, en una célula tan sensible a los estímulos, como es la plaqueta, el proceso de activación, es decir, una compleja cadena de reacciones que conduce al cambio de forma (de disco a una esfera espiculada) y a la liberación de los gránulos de almacenamiento interno. Dependiendo de la intensidad de la activación, este proceso puede ser reversible o no. Sin embargo, aunque la activación pueda ser reversible, ciclos repetidos de activación-desactivación produce al final una profunda alteración de las capacidades funcionales de las plaquetas; es lo que se conoce por *lesión de almacenamiento*².

Algunos trabajos han documentado la fuerte activación observada inmediatamente después de la centrifugación intensa aplicada en el método del PRP³, aunque esta activación fue reversible durante el almacenamiento en agitación del CP, como es práctica habitual de los centros y servicios de transfusión. Debido a la reversibilidad del proceso, el impacto de esta activación en el funcionalismo plaquetario no estaba claramente definido, aunque en sistemas de perfusión *in vitro* se ha demostrado una tendencia a una mejor preservación de las funciones adhesivas y cohesivas de los CP obtenidos mediante el método de la CLP comparado con los CP preparados con el método del PRP³. Por otra parte, un impecable trabajo del grupo de Toronto publicado recientemente ha mostrado que CP obtenidos mediante el método del PRP comparado con los obtenidos mediante aféresis en un separador Trima Accel® (Gambro BCT) mostraban una menor recuperación y supervivencia de las plaquetas transfundidas⁴.

Dado que el resultado del método del PRP es un CP individual, se planteó una controversia sobre la seguridad y eficacia de mezclar CP obtenidos por el método del PRP para almacenamiento y ulterior transfusión. Esta estrategia ofrecería a los CP obtenidos por el método del PRP algunas ventajas hasta ahora sólo disponibles para los CP obtenidos a partir de mezclas de CLP o por aféresis: la posibilidad de realizar detección de la presencia de bacterias de forma rentable con técnicas de suficiente sensibilidad y la aplicación de tecnologías de inactivación de patógenos.

Método de la capa leucoplaquetaria

Para reducir la presencia de microagregados y la hemólisis durante el almacenamiento de los concentra-

dos de hematíes, en Europa, desde finales de la década de los setenta del pasado siglo, se empezó a eliminar la capa leucoplaquetaria formada tras la centrifugación entre el plasma pobre en plaquetas por arriba y el paquete eritrocitario por debajo. Posteriormente, se evidenció que la CLP podía utilizarse para preparar plaquetas⁵ y que el contenido plaquetario mejoraría significativamente si se utilizaba un diseño “abajo arriba” en las bolsas de sangre total y si las CLP eran mezcladas antes de la centrifugación para separar los CP⁶. Como otros muchos ejemplos en la historia de la medicina este avance lo permitió un descubrimiento técnico: la aparición de los sistemas estériles de conexión.

Comparado con el sistema de preparación por el PRP, el método de la CPL proporciona un CP con un contenido de plaquetas casi equivalente, un 10% menos de leucocitos presente, unos 20 mL menos de hematíes en el CH, pero de 30 a 75 mL más de plasma⁷. Además, dado que la primera centrifugación, que es la intensa, se realiza sobre una capa de hematíes y que la segunda centrifugación es suave, la activación provocada en la plaquetas es mucho menor³.

El método de la CLP ofrece una ventaja adicional en el momento de organizar la logística de un gran centro productor; es posible demorar la preparación de los CP hasta 24 horas de la extracción de la sangre. Al contrario que el método del PRP, que requiere que las donaciones de sangre total sean procesadas dentro de las primeras 8 horas tras la extracción, el método de la CLP permite que, cuando las bolsas de sangre total se colocan sobre placas de butanodiol –que rápidamente enfría las bolsas a 22 °C–, la preparación de los CP se pueda demorar hasta 18 horas. La posibilidad de demorar el fraccionamiento de la unidad permite trabajar solamente con turnos diurnos, y elimina la necesidad de múltiples viajes desde los lugares de recolección al centro de transfusión y la producción de CP a partir del 100% de las unidades de sangre total⁷. Asimismo, estudios *in vitro* no han encontrado diferencias clínicamente significativas en CP leucorreducidos y conservados hasta 7 días cuando las CLP separadas se conservan hasta el día siguiente (sangre total extraída por la mañana y las CLP separadas por la tarde) en comparación a cuando es la sangre total extraída por la tarde la que se conserva y las CLP se separan en la mañana siguiente⁸.

En los últimos años, nuevos sistemas automáticos de mezcla y centrifugación de las CLP han ayudado, en comparación con los procedimientos manuales, a aumentar en los CP el contenido plaquetario, la recuperación de plaquetas y a reducir el contenido de hematíes⁹. Sin embargo, algunos datos recientes sugieren que estos métodos automáticos de separación se asocian con un aumento significativo en los marcadores de activación de las plaquetas¹⁰. La producción de

CP a partir de mezclas de CLP ofrece otras posibilidades para modificar las características del producto final, por ejemplo la detección de la presencia de bacterias, resuspender las plaquetas en soluciones aditivas o aplicar tecnologías de inactivación de patógenos^{11,12}.

Concentrados de plaquetas obtenidos mediante aféresis

La introducción de los sistemas de aféresis a finales de los sesenta permitió la recolección de, al menos, una dosis terapéutica de plaquetas a partir de un único donante, aunque sólo con la introducción de los equipos desechables comenzó su generalización. En sus inicios este tipo de CP sólo se utilizó para el soporte transfusional de aquellos pacientes que se habían convertido en refractarios a las transfusiones de plaquetas debido a la aparición de anticuerpos contra los antígenos HLA. Sin embargo, a mediados de los ochenta empezó otra tendencia en la utilización de este recurso terapéutico con una generalización de los CP obtenidos por aféresis con la pretensión de “minimizar la exposición a donantes, asegurar las existencias de CP, o ambos”⁷. Como consecuencia de esta tendencia, en Estados Unidos en 2001 el 74% de los CP transfundidos habían sido preparados mediante aféresis¹³. En la mayoría de los países europeos, la situación es justo la contraria: la mayoría de CP para transfusión se prepara a partir de donaciones de sangre total, utilizando el método de la CLP¹⁴. Los avances técnicos aplicados a los separadores celulares utilizados para la recolección de CP se han traducido en mejoras significativas en las características del producto final. Los sistemas modernos de aféresis permiten la recolección de los CP a partir de un solo acceso venoso con un contenido muy bajo de hematíes y leucocitos (pudiendo ser considerados incluso como leucorreducidos) y bien tolerados por el donante. Se han descrito diferencias en la eficiencia de recolección¹⁵, aunque, a la hora de evaluar un separador, deben ser tenidas en consideración otras variables, como la velocidad de proceso¹⁶.

Sin embargo, dado que la tecnología utilizada por los actuales sistemas de aféresis para separar y recolectar las plaquetas no es igual en todos, se han encontrado diferencias en las características de las plaquetas recolectadas, principalmente referidas a los niveles de activación¹⁷. No obstante, actualmente no hay evidencias que estas diferencias puedan propiciar cambios cuantificables clínicamente entre los distintos productos cuando son transfundidos.

Durante muchos años, el plasma ha sido el medio estándar de almacenamiento para los CP obtenidos mediante aféresis. Sin embargo, en los últimos años, con objeto de minimizar las reacciones transfusionales

debidas a la presencia de plasma, evitar los problemas derivados de infundir plasma incompatible con los hematíes del receptor y permitir la aplicación de tecnologías de inactivación de patógenos, se ha empezado a recoger plaquetas hiperconcentradas a las cuales se añaden soluciones aditivas¹⁸.

La sepsis bacteriana asociada a la transfusión de plaquetas es, con mucho, el principal riesgo de infección que amenaza al receptor de una transfusión. Por esta razón, la detección de bacterias en los CP es una práctica común en muchos países. La normativa europea permite extender el almacenamiento de los CP hasta 7 días si se ha asegurado la ausencia de contaminación por un método validado¹⁹. Desgraciadamente, existen datos que muestran que, incluso con el método de detección bacteriana más sensible de que disponemos, se siguen produciendo sepsis en los receptores, pues cargas bacterianas muy bajas pasan inadvertidas al inicio del almacenamiento²⁰. Parece que sólo las tecnologías de inactivación de patógeno pueden, por ahora, prevenir totalmente esta complicación potencialmente mortal de la transfusión de plaquetas.

Corolario

Para tratar a los pacientes con alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, tenemos a nuestra disposición CP preparados por tres métodos diferentes: PRP, CLP o aféresis. En los últimos años, las características de los productos han mejorado sustancialmente: mayor contenido de mejores plaquetas con una baja presencia de hematíes y leucocitos. En estos momentos, los concentrados obtenidos mediante la mezcla de CLP y la aféresis ofrecen algunas ventajas en comparación a los separados a partir del PRP, dado que los podemos preparar en solución aditiva, cultivarlos utilizando métodos muy sensibles o aplicar tecnologías de inactivación de patógenos.

Bibliografía

1. Moroff G, Kline L, Dabay M, Hunter S, Johnson A, McNeil D, et al. Reevaluation of the resting time period when preparing whole blood-derived platelet concentrates with the platelet-rich plasma method. *Transfusion* 2006; 46: 572-7.
2. Seghatchian J, Krailadsiri P. The platelet storage lesion. *Transfus Med Rev* 1997; 11: 130-44.
3. Lozano M, Estebanell E, Cid J, Díaz-Ricart M, Mazzara R, Ordinas A, et al. Platelet concentrates prepared and stored under currently optimal conditions: minor impact on platelet adhesive and cohesive functions after storage. *Transfusion* 1999; 39: 951-9.
4. Arnold DM, Heddle NM, Kulczycky M, Carruthers J, Sigouin C, Blajchman MA. In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers. *Transfusion* 2006; 46: 257-64.

5. Pietersz RNI, Loos JA, Reesink HW. Platelet concentrates stored in plasma for 72 hours at 22 °C prepared from buffy coats of citrate-phosphate-dextrose blood collected in a quadruple-bag saline-adenine-glucose-mannitol system. *Vox Sang* 1985; 49: 81-5.
6. Pietersz RNI, Reesink HW, Huijgens PC, van Oers MHJ. Preparation of leucocyte-poor platelet concentrates from buffy coats.IV. Clinical evaluation. *Vox Sang* 1988; 55: 129-32.
7. Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 323-30.
8. Pérez-Pujol S, Lozano M, Perea D, Mazzara R, Ordinas A, Escolar G. Effect of holding buffy coats 4 or 18 hours before preparing pooled filtered PLT concentrates in plasma. *Transfusion* 2004; 44: 202-9.
9. Gulliksson H, Sjodin A, Sandgren P, Vesterinen M, Larsson S, Diedrich B. Automated preparation of platelet concentrates from pooled buffy coats using the Gambro OrbiSac system. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 11-2.
10. Vetlesen A, Mirlashari MR, Ezligini F, Kjeldsen-Kragh J. Evaluation of platelet activation and cytokine release during storage of platelet concentrates processed from buffy coats either manually or by the automated OrbiSac system. *Transfusion* 2007; 47: 126-32.
11. Pérez-Pujol S, Tonda R, Lozano M, Fuste B, López-Vílchez I, Galán AM, et al. Effects of a new pathogen-reduction technology (Mirasol PRT) on functional aspects of platelet concentrates. *Transfusion* 2005; 45: 911-9.
12. Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 719-33.
13. Sullivan MT, Cotten R, Read EJ, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 2001. *Transfusion* 2007; 47: 385-94.
14. Murphy S. Platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005; 45: 634-9.
15. Burgstaler EA, Pineda AA, Bryant SC. Prospective comparison of plateletapheresis using four apheresis systems on the same donors. *J Clin Apher* 1999; 14: 163-70.
16. Bueno JL, García F, Castro E, Barea L, González R. A randomized crossover trial comparing three plateletapheresis machines. *Transfusion* 2005; 45: 1373-81.
17. Hagberg IA, Akkoc CA, Lyberg T, Kjeldsen-Kragh J. Apheresis-induced platelet activation: comparison of three types of cell separators. *Transfusion* 2000; 40: 182-92.
18. Ringwald J, Duerler T, Frankow O, Zimmermann R, Zingsem J, Strasser E, et al. Collection of hyperconcentrated platelets with Trima Accel. *Vox Sang* 2006; 90: 92-6.
19. Guide to the preparation, use, and quality assurance of blood components. 13th ed ed. Strasburg: Council of Europe Publishing, 2007.
20. Fang CT, Chambers LA, Kennedy J, Strupp A, Fucci MC, Janas JA, et al. Detection of bacterial contamination in apheresis platelet products: American Red Cross experience, 2004. *Transfusion* 2005; 45: 1845-52.

TRANSFUSIÓN DE PLASMA

Í. ROMÓN ALONSO

Responsable de Gestión de Calidad

Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander

Introducción

El plasma es la fracción líquida de la sangre en la que van suspendidos los elementos celulares. La transfusión de aquél se emplea para aportar factores de la coagulación en situaciones de déficit. Sin embargo, a pesar de que no se dispone de suficiente evidencia científica¹ sobre las indicaciones o las dosis idóneas, su uso va en aumento³ (Tabla 1).

¿Qué es el plasma para uso transfusional?

Las características de unidad de plasma (volumen, contenido celular o proteico) no están definidas y pueden variar según el proceso de obtención y las manipulaciones posteriores. El real decreto que regula la transfusión establece que el plasma destinado a la transfusión (plasma fresco congelado) ha de contener un 70% del contenido inicial de FVIII tras un mes de congelación, y al menos 5 g de proteínas totales por decilitro. La legisla-

Tabla 1. Consumo de plasma por países

País	Número de unidades de CH (× 1.000)	Número de unidades de CH por cada 1.000 habitantes	Número de unidades de PFC (× 1.000)	Número de unidades de PFC por cada 1.000 habitantes	Proporción PFC:CH
Francia (1996)* ^[6]	2.100	34,4	242	4,0	1:8,5
Reino Unido (2001) ^[12]	2.700	45,3	385	6,5	1:7,0
Nueva Zelanda (2003) [†]	125	32,1	21,3	5,5	1:5,9
Noruega (2003) [§]	183	40,3	39,6	8,7 (7,0)	1:4,6 (5,8)
EE UU (2001) ^[17]	13.900	49,5	3.900	13,9	1:3,6

* Los datos de consumo de PFC en Francia excluyen el consumo comunicado de PFC autólogo; [†] Unidades proporcionadas por el Servicio Nacional de Sangre (RU) (no se tienen en cuenta la pérdida de aproximadamente un 2-3% de los CH y de aproximadamente un 5-15% del PFC en hospitales); [‡] Los datos para Nueva Zelanda han sido suministrados por P. Flannegan; [§] Los datos para Noruega han sido suministrados por B. Solheim (las unidades de plasma tratado con solvente-detergente tienen un volumen de 200 mL; las cifras entre paréntesis indican el número equivalente de unidades de 250 mL); ^{||} Los datos para EE UU comprenden una pequeña proporción de unidades de CH autólogo.

CH: concentrado de hematías; PFC: plasma fresco congelado.

ción española, además, ordena que el plasma se someta a procedimientos de reducción del riesgo de transmisión viral, mediante cuarentena o inactivación. Para el Comité de Acreditación de la Transfusión⁴, la concentración de FVIII debe ser de al menos el 70% en el momento de su elaboración. Los estándares AABB5 sólo exigen que se separe del resto de componentes antes de ocho horas de la extracción y se congele al menos a -18°C . Así, varía según:

1. Forma de obtención: mediante aféresis o por fraccionamiento de unidades de sangre total. Sus características básicas no difieren.
 - Aféresis: el plasma se separa dentro del dispositivo de recolección. Éste suele tener un mayor volumen por unidad que el plasma de sangre total (450-600 frente a 180-300 mL), por lo que reduce el número de donantes al que se expone el paciente. Al tratarse de donantes muy dedicados, facilita someterlo a cuarentena o a escrutinio de anticuerpos anti-HLA.
 - Con frecuencia, la sangre total se deja reposar unas horas en placas de butanediol antes de su fraccionamiento. Las repercusiones sobre el contenido de factores son mínimas.
2. Fraccionamiento:
 - El plasma obtenido de sangre total puede separarse por dos procedimientos: arriba-abajo o el PRP; estos últimos tienen volúmenes algo inferiores.
 - El plasma obtenido de sangre total desleucocitada contiene cantidades de leucocitos ($< 10^6$ leucocitos/unidad) sensiblemente inferiores a las del plasma no filtrado, lo que puede tener importancia en la reducción de efectos adversos.
3. Plasma sobrenadante de crioprecipitado: carece de la mayoría del FVIII, fibrinógeno y FvW. Su uso se limita al recambio plasmático en la PTT, pero existen dudas sobre su superioridad en esta indicación⁶.
4. Conservación:
 - En Europa se conserva a temperatura $\leq -30^{\circ}\text{C}$, pero la normativa norteamericana establece temperaturas de $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Se desconoce el impacto de la de conservación en la concentración de factores de coagulación, aunque *a priori* ambas garantizan concentraciones adecuadas.
 - Plasma descongelado: es habitual conservar los plasmas no transfundidos a 4° para evitar su pérdida. Los factores de coagulación no sufren alteraciones significativas, pero los niveles de factor V y VIII caen hasta un 50%.
 - La duración de la conservación del plasma sometido a cuarentena es mayor, pero no se han detectado alteraciones importantes de los factores.
5. Las manipulaciones a las que se somete el plasma (inactivación con azul de metileno, psoralenos, solvente detergente) ocasionan una disminución de los factores de coagulación, aparentemente sin trascendencia.

Indicaciones de la transfusión de plasma

La transfusión de plasma no está bien caracterizada, a pesar de su amplio uso. Esto se debe a varios factores:

1. La complejidad de la hemostasia, basada en la interacción entre el endotelio, las plaquetas, los factores de coagulación, la temperatura, pH, calcemia y hematocrito.
2. La falta de pruebas de coagulación precisas, sensibles y con suficiente valor predictivo del sangrado, en particular en situaciones urgentes^{1,7,8}.
3. El propio plasma⁹, puesto que un porcentaje no tiene niveles plenos de factores y son incapaces de corregir alteraciones pequeñas de las pruebas de coagulación.
4. La complejidad de los pacientes que sufren agresiones quirúrgicas o patología severa que provocan alteraciones de la hemostasia.

La guía clínica para el uso del plasma² de la Sociedad Británica de Hematología establece, entre otras, las siguientes indicaciones:

1. Sólo existe una indicación clara: el recambio plasmático en la PTT.
2. Está indicado en algunas hemorragias del recién nacido (EHRN, o coagulopatía y sangrado con riesgo de cirugía o intervencionismo).
3. En una hemorragia (cirugía cardiovascular, etc.) con alteración de pruebas de la coagulación, el uso debe guiarse por las pruebas de coagulación.
4. No está indicada en la coagulación intravascular diseminada sin sangrado.
5. Ante ciertos tipos de sangrado o coagulopatías, se deben usar alternativas farmacológicas (factores de la coagulación, complejo protrombínico, DDAVP).
6. No existen datos que apoyen el uso profiláctico del plasma, aunque existan alteraciones analíticas; incluso podría ser contraproducente. Su valor profiláctico en la biopsia hepática es limitado.
7. Las dosis que se recomiendan actualmente (10-15 mL/kg) pueden ser insuficientes, en particular en las hemorragias masivas².

Las conclusiones anteriores no son baladíes y se aproximan a las de otros autores^{1,8-11}: en Estados Unidos, hasta el 30% de las unidades de plasma se transfunden como profilaxis de procedimientos invasivos. Se puede aplicar lo que afirma el Dr. Dzik⁸ sobre la transfusión profiláctica en procesos invasivos:

No hay evidencia de que ninguna terapia previa [...] cambie el resultado [...]. El concepto de “cobertura [...]” es probablemente más fantasía que realidad [...] transfundir a un paciente para tranquilizar al médico no es una indicación [...] una revisión retrospectiva reciente no encontró evidencia de un “umbral” en el nivel de plaquetas [...]. La percepción del riesgo legal para el médico puede ser exactamente al revés [...] las demandas legales casi siempre se basan en complicaciones postransfusionales [...] el uso terapéutico de los componentes es [...] perfectamente defendible.

La seguridad del plasma transfusional

La seguridad del plasma con los criterios actuales de selección del donante y la tecnología de biología molecular es hoy más alta que nunca. Sin embargo, la transfusión sigue presentando riesgos¹² (Figura 1): el periodo ventana, la aparición de nuevos patógenos (virus del Nilo occidental o la ECJv), mutaciones o portadores de los virus actuales con baja carga viral. Es más, el conjunto de los demás riesgos ha seguido intacto y es el mayor problema al que nos enfrentamos. En los informes SHOT¹³, entre 1996 y 2003 se comunicaron 45 transmisiones infecciosas (incluidas las bacterianas), frente a 139 TRALI. Se han diseñado diversas estrategias para reducir riesgos:

Seguridad ante infecciones

Además de las hepatitis B y C y el VIH, son importantes el parvovirus B19, la familia herpes y el CMV. Para reducir este riesgo, se han puesto en práctica distintas estrategias². La Tabla 2 resume las características de los distintos tipos de plasma:

1. Cuarentena: la más sencilla y barata (sólo se precisan congeladores de capacidad suficiente). El plasma se mantiene en cuarentena hasta que el donante dona de nuevo pasado un tiempo que supera el periodo de ventana de los virus habituales (p. ej., 112 días en el VHC) y, si la serología es correcta, se libera para

transfundir. Se necesita un sistema informático avanzado y una laboriosa tarea de selección manual de los plasmas. No defiende de los agentes infecciosos emergentes, los mutantes o los portadores de bajo nivel. Tras la implantación de técnicas genómicas, algunos autores han propuesto abandonar este proceso.

2. En el Reino Unido no se obtiene plasma para uso clínico de los donantes nuevos, pues en ellos la incidencia de enfermedades transmisibles es mayor

3. Inactivación^{12,14}: se añaden a la sangre o sus componentes sustancias que eliminan los agentes infecciosos. El azul de metileno (MB), expuesto a luz visible, produce radicales libres que dañan el DNA y proteínas. Los psoralenos con luz UV forman puentes irreversibles entre las hebras del DNA. Posteriormente, el producto se filtra para eliminar su exceso o sus metabolitos. La principal preocupación en estos sistemas es la aparición de neoantígenos y el potencial mutagénico. Una ventaja es que se realiza en unidades individuales, frente al solvente detergente o la cuarentena. Sus desventajas son el costo, relativamente elevado, las pérdidas del proceso industrial (en el BSTC, a través de Grifols, hasta un 5%) y, sobre todo, la pérdida de factores, en especial V y VIII. Sin embargo, ésta pérdida no conlleva aparentemente un aumento de las necesidades transfusionales.

- Azul de metileno: es el método más usado en España (aproximadamente un 60%), pues es un sen-

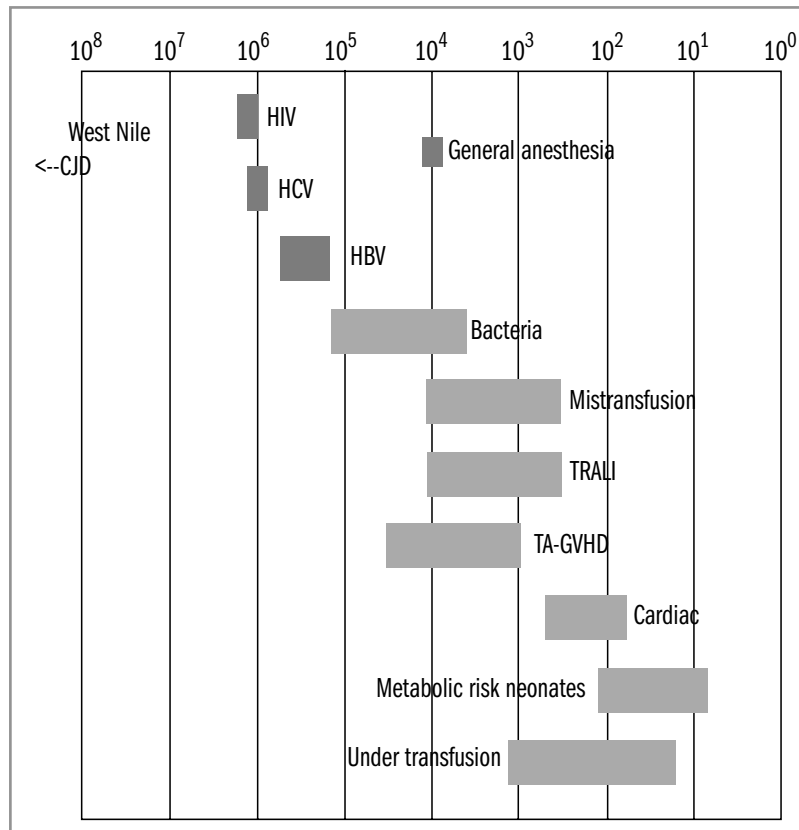


Figura 1. Riesgo residual por unidad transfundida.

Tabla 2. Características del plasma transfusional. Comparación entre el plasma fresco congelado (PFC) estándar, el PFC tratado con azul de metileno y el PFC tratado con solvente-detergente

	<i>PFC estándar</i>	<i>PFC/azul de metileno*</i>	<i>PFC/solvente-detergente</i>
Fuente	Donantes del Reino Unido, todos ellos con pruebas virológicas previas. Formato en unidades singulares	Donantes voluntarios de EE UU, todos ellos varones. Formato en unidades singulares	Donantes no del Reino Unido. <i>Pools</i> de hasta 380 L (600 a 1.500 donaciones ABO-idénticas)
Pruebas a la donación			
· Serológicas	VIH, VHB, VHC, HTLV	VIH, VHB, VHC, HTLV	VIH, VHB, VHC, HTLV
· Genómicas	VHC	VHC, VIH	VHA, VHC, B19, VIH, VHB
Riesgo virológico			
VIH 1 + 2	1:10 millones	No se han comunicado hasta la fecha casos probados de VIH, VHB, VHC	No se han comunicado hasta la fecha casos probados de VIH, VHB, VHC en relación con PFC o derivados del plasma tratados con solvente-detergente
· Hepatitis C	1:50 millones		
· Hepatitis B	1:1,2 millones		
· Hepatitis A	Evento raro		No se han comunicado casos
· Parvovirus B19	Evento raro	No mayor que para el OFC estándar. No se han comunicado casos	Retiradas de lotes por posible contenido de B19. La seroconversión en pacientes no es mayor que con el PFC no tratado
Volumen	180-300 mL + tamaño pediátrico de 50 mL	235 - 305 mL + tamaño pediátrico de 50 mL	200 mL; no hay tamaño pediátrico
Contenido en factores de la coagulación	Variable entre unidades. El 75% de las unidades contienen > 0,7 UI/mL de factor VIII	Variable entre unidades. El 75% de las unidades contienen >0,5 UI/mL de factor VIII, y > 0,5 UI/mL de todos los restantes factores. No hay reducción de AT III, proteína C o proteína S. No hay activación de factores de la coagulación/complemento	Constante dentro de cada lote. Todos los factores, > 0,5 UI/mL
Crioprecipitado/criosobrenadante	Disponible	Puede llegar a hacerse disponible	No disponible
Aditivos residuales	Ninguno	<0,3 μmol/L de azul de metileno. A este nivel no existe toxicidad observada o predicha, incluso en neonatos pretérmino	<2 μg/mL de TNBP**; <5 μg/mL de Triton-X 100. Los niveles residuales no son tóxicos
Reacciones alérgicas	Pueden reducirse mediante depleción de leucocitos	Se esperaría una reducción de las reacciones atribuibles a células	Probablemente menos frecuentes que con el PFC estándar
· Leves	1%	No hay datos	
· Graves	0,1%	No hay datos	
Reacciones adversas mediadas por anticuerpos		Como con el PFC estándar	La formación de <i>pools</i> reduce todos estos riesgos
Hematíes	Ensayado para títulos altos de anti-A, B	No ensayado para títulos altos de anti-A, B	Los títulos altos de anti-A, B no constituyen un problema ya que las donaciones se acumulan en <i>pools</i>
· TRALI	<20 casos/año SHOT)	No hay casos comunicados hasta la fecha	Un único caso comunicado de posible TRALI
· Trombocitopenia	Muy rara		
Contenido celular	Deplecionado en leucocitos; no hay necesidad de pruebas cruzadas para RhD	Deplecionado en leucocitos; no hay necesidad de pruebas cruzadas para RhD	Carente de células intactas o fragmentos; no hay necesidad de pruebas cruzadas para RhD
Licencia de producto	No es requisito	Dispositivo médico; marca de identificación CE	Licenciado; producto en lotes
Indicaciones		Como para el PFC estándar	Como para el PFC estándar
Consumo hasta la fecha	300.000 U/año en el Reino Unido	>1000.000 Unidades en Europa.	3.000.000 Unidades en Europa

TRALI: transfusion-related acute lung injury; SDFP: solvent detergent-treated FFP; AT III: antithrombin III.

*Garwood et al. (2003); **TNBP: tri-(N-butyl)-fosfato.

cillo, rápido y eficaz contra múltiples virus. Elimina 5 logaritmos de carga viral. Se realiza en instalaciones industriales, o en el propio banco mediante iluminadores de pequeño formato.

- **Psoralenos:** desarrollado por Cerus (Intercept®), aplica la tecnología de la inactivación de plaquetas. Es capaz de eliminar la mayoría de los organismos que contengan ácidos nucleicos, tanto virus como bacterias, protozoos y leucocitos. Su uso es reciente, por lo que los datos clínicos son escasos. Sus desventajas son parecidas a las del MB.
- **Riboflavina:** la casa Gambro ha desarrollado el sistema Mirasol®, basado en ella, para su uso inicial en las plaquetas, aunque también se está aplicando al plasma.
- **Solvente-detergente¹⁴:** el plasma se mezcla en grandes lotes y se somete a jabones y disolventes que desestructuran los virus. Es una técnica útil, bastante más extendida en Europa que en Estados Unidos (en España no se usa por problemas legales). Sólo se ha detectado un caso de TRALI. Sus desventajas son la falta de estandarización y que no destruye los virus sin cubierta lipídica. La mezcla de plasmas pudiera entrañar riesgos poco cuantificables. El riesgo de trombosis es grave cuando se usa en el trasplante de hígado o TTP, por su déficit relativo de proteína S.

Seguridad inmunológica²

El plasma contiene numerosas moléculas con actividad inmunológica: inmunoglobulinas, interleucinas, complemento, etc. La transfusión puede originar diversos problemas inmunológicos.

1. **Incompatibilidad ABO:** es potencialmente el más grave, pero su incidencia es muy baja. Sólo se puede evitar implantando medidas de seguridad (p. ej., pulse-ras). Algunos centros titulan los niveles de anti-A en los plasmas de grupo O y destinan a la transfusión los plasmas con título más bajo (p. ej., menos de 1/128).
2. **Alergia/anafilaxia:** el paciente presenta prurito, eritema o urticaria; en ocasiones se ve afectada la vía respiratoria alta, pudiendo llegar al broncoespasmo, disnea, cianosis y parada cardiorrespiratoria. Pueden aparecer efectos adversos digestivos. El tratamiento es la suspensión de la transfusión y la aplicación de medidas de soporte adecuadas. En los receptores de plasma con déficit de IgA, las reacciones pueden ser graves. Se recomienda que el centro de transfusión tenga almacenado plasma con esta deficiencia.
3. **Lesión pulmonar aguda postransfusional (LPAT)^{2,15}:** constituye hoy día el efecto adverso más importante de la transfusión de plasma, y en ocasiones resulta mortal. Su incidencia se sospecha mayor de la conocida, al estar poco documentada. Aparece a las pocas horas de una transfusión como un distrés respiratorio no atribuible a otras causas y suele necesitar respi-

ración asistida. Puede cursar con fiebre y alteraciones de la tensión arterial. Radiológicamente es indistinguible de otras formas de distrés. Descartadas otras causas de dolencia (sepsis, TEP, sobrecarga hídrica, etc.), debemos pensar en un LPAT. Lo origina una lesión del endotelio capilar pulmonar causada por neutrófilos activados contenidos en el componente sanguíneo. Los neutrófilos activados por anticuerpos (anti-HLA, antineutrófilo) o lípidos activos (11-36% de los casos) se acumulan en el pulmón, liberan sustancias vasoactivas e inducen un edema pulmonar. Con frecuencia, aparece en pacientes quirúrgicos u oncológicos, en los que existe un nivel basal de activación de los neutrófilos (Figura 2). Aparte de rechazar a los donantes implicados en estas reacciones, se han diseñado estrategias preventivas:

- Los anticuerpos anti-HLA o antineutrófilo se asocian generalmente al embarazo. Por tanto: 1. Sólo se emplean para uso clínico plasmas donados por varones, mujeres sin gestaciones previas o tras realizar escrutinio anti-HLA. Esta estrategia tiene varios inconvenientes: a) requiere una laboriosa tarea de historia clínica y archivo de datos gestacionales; b) no existen pruebas de escrutinio con suficiente sensibilidad y especificidad, ni técnicas fiables para la detección de anticuerpos antineutrófilos, también implicados en LPAT; c) se desconoce qué anticuerpos anti-HLA son realmente patógenos; y d) se pierde un 10% de donantes de aféresis que destinamos a la donación de plasma para fraccionamiento industrial y los plasmas de sangre total para cuarentena se reducen un 50%. 2. La desleucotización universal reduce el riesgo existente en un 10% de los casos en los que anticuerpos del receptor interactúan con leucocitos del donante. 3. Se reduce el contenido de plasma en los productos: plaquetas en solución aditiva, evitar la sangre total...
- No existen métodos para impedir la actuación de lípidos activos. La desleucocitación universal elimina cierto tipo de lípidos. Incluso el material de las bolsas de sangre pudiera estimular la aparición de estos u otros activadores (Silliman, comunicación personal).

En Cantabria¹⁶ (2002) y el Reino Unido¹³ (2003) se han puesto en marcha estas medidas preventivas. Aunque no se puede afirmar que el descenso en el número de casos de LPAT se debe a estas medidas, el informe SHOT¹³ del año 2004 detecta 23 casos (13 altamente probables, de ellos sólo 6 asociados a plasma) –frente a 36 del 2003– y sólo seis confirmados en 2005, ninguno de ellos por plasma. En Cantabria en los últimos 4 años, trasfundidos más de 100.000 componentes, se han referido en los informes de hemovigilancia menos de 40 complicaciones respiratorias postransfusionales, ninguna atribuida al plasma. Sólo una cumplía criterios de TRALI, provocado por un concentrado de plaquetas en el que concurrían dos mujeres con anti-HLA.

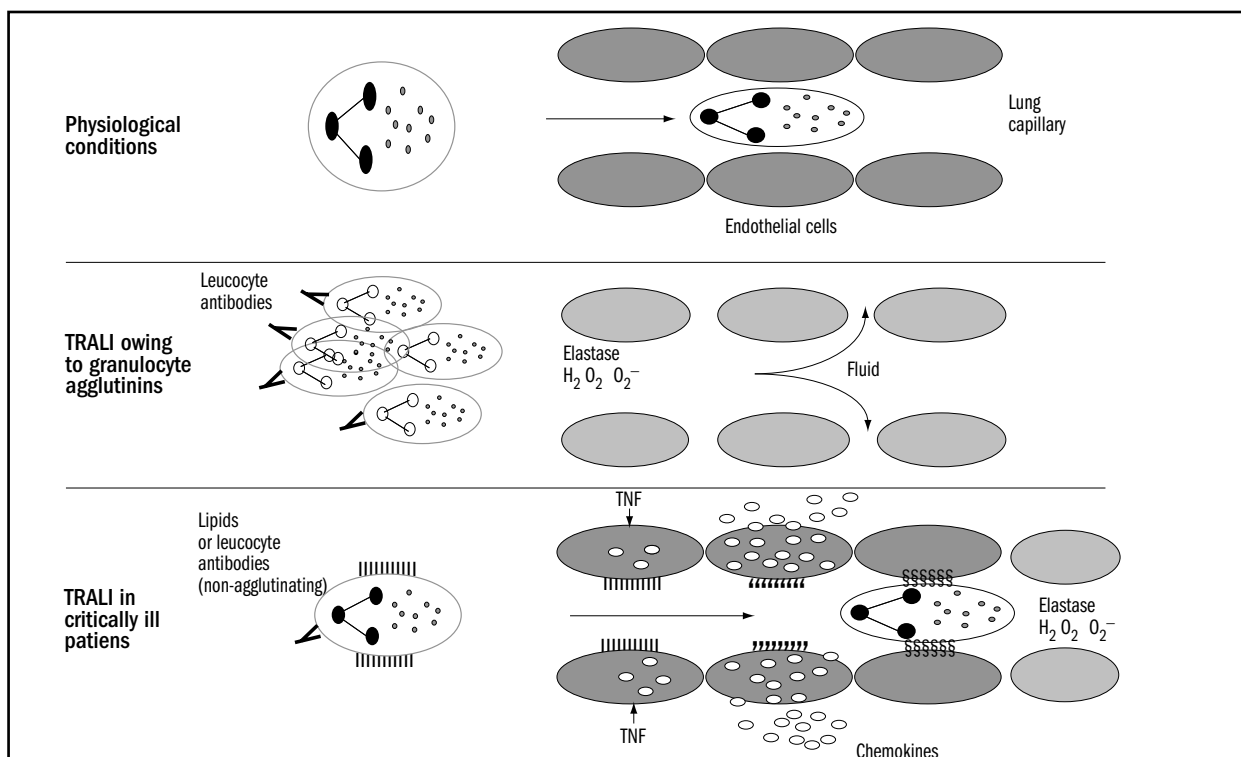


Figura 2. Fisiopatología de la LPAT.

Alternativas a la transfusión de plasma

Existen fármacos que pueden ser útiles para reducir la necesidad de transfusiones^{17, 18}:

1. Antifibrinolíticos: ácidos aminocaproico y tranexámico. Son de uso tanto intravenoso como tópico. Su eficacia en distintos tipos de sangrado (cirugía cardíaca, traumatológica, gastrointestinal...) está avalada por estudios con nivel de evidencia A o B. El mayor riesgo son las trombosis, en general no confirmadas.
2. Adhesivo de fibrina, compuesto por fibrinógeno y trombina, que se combinan con factor XIII y cloruro cálcico. El adhesivo une los tejidos y posteriormente se degrada con la fibrinólisis normal. Es un producto fácil de aplicar, con mínimos riesgos y que simplifica mucho el tratamiento del paciente quirúrgico. Se emplea para conseguir hemostasia, sellar tejidos y actuar como vehículo de otros fármacos. Existen preparados comerciales, pero también lo producen los bancos de sangre. En distintas cirugías ha conseguido reducir las necesidades transfusionales.
3. Complejo protrombínico activado²: son derivados plasmáticos sometidos a inactivación viral, indicados en la hemofilia B. Normaliza las pruebas de coagulación 4-5 veces más deprisa que el plasma. Está indicado (50 UI/kg) para revertir el efecto de los cumarínicos en hemorragias (intracerebral, melena, hematemesis). En pacientes con aterosclerosis severa o hepatopatía se han dado casos de trombosis.

4. Factor VII recombinante activado (NovoSevenTM)^{17,19}: está indicado en la hemofilia con anticuerpos inhibidores, pero tiene un aparente espectro de acción universal en las hemorragias abundantes (traumatología, cardiovascular, sangrado intracraneal por cumarínicos...). Su precio es muy elevado. Con frecuencia, tras su administración disminuye la demanda de transfusión y mejoran las pruebas de coagulación. El documento de consenso del grupo NATA sólo encontró recomendaciones para su uso de grado C o D, y concluye que su mayor utilidad es controlar los sangrados severos resistentes a las medidas habituales. La indicación debe ser individualizada, con un hematólogo consultor¹⁹. No se debe usar si se ha producido un agotamiento extremo de los factores de coagulación, puesto que el fármaco no tendría sustrato sobre el que actuar. El efecto adverso más habitual es la trombosis, sin que se haya observado más frecuencia que en las ramas con placebo.

Consideraciones prácticas sobre la transfusión de plasma⁸ ante una hemorragia con coagulopatía

1. Consigue la ayuda necesaria de otros especialistas.
2. La mejor atención requiere la mejor comunicación: ante un paciente que necesita plasma no basta con una llamada de teléfono. Hay que "estar ahí".

3. Lo primero es lo primero:
 - ¿Cuál es la historia hemostática?
 - ¿De qué cifras disponemos (de coagulación, hematocrito, etc.)?
 - ¿Qué aspecto tiene el sangrado?
 - ¿Cuánto ha consumido (número y tipo de componentes)?
4. ¿Conoce exactamente cómo funcionan los fármacos (tranexámico, NovoSeven®, heparina, cumarínicos, antiagregantes)?
5. Buscar y evitar la fibrinólisis (no esperes a la fibrinogenólisis).
6. Anticiparse al curso de los acontecimientos.
7. Corregir las alteraciones metabólicas (pH, Ca⁺⁺, K⁺, temperatura).
8. Saber cuándo parar (casos irreversibles).

Bibliografía

1. Triulzi DJ. The art of plasma transfusion therapy. *Transfusion* 2006; 46: 1268-70.
2. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol* 2004; 126: 11-28.
3. Wallis JP, Dzik S. Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States? *Transfusion* 2004; 44: 1674-5.
4. CAT (Comité para la Acreditación en Transfusión). Estándares de acreditación en la transfusión. Barcelona: Acción Médica; 2006.
5. AABB. Standards for blood transfusion and transfusion services. Bethesda: AABB Press; 2006.
6. Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: a reconsideration of treatment with cryopoor plasma. *Transfusion* 2006; 46: 74-8.
7. Abdel Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh frozen plasma on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46: 1279-85.
8. Dzik DH. Component therapy before bedside procedures. Ed. Mintz PD. *Transfusion Therapy: clinical principles and practice*. 2a edición. Bethesda: AABB Press; 2005.
9. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, Brooks JP. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion*; 45: 1234-32.
10. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Hematol* 2004; 126: 139-52.
11. Williamson LM. Correcting Hemostasis. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl. 1: 51-7.
12. Dzik WH. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003; 43: 1190-9.
13. Informes del grupo SHOT: <http://www.shotuk.org>
14. AuBuchon JP. Pathogen reduction technologies: what are the concerns? *Vox Sang* 2004; 87 (Suppl. 2): 84-9.
15. Bux J. Transfusion related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005; 89: 1-10.
16. Insunza A, Romón I, González-Ponte L, et al. Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfusion Medicine* 2004; 14: 157-64.
17. Documento de Consenso del Grupo NATA: Sevilla, 2005 (en prensa, comunicación personal).
18. Goodnough LT. Alternatives to allogeneic transfusion in patients with surgical trauma. Mintz PD. *Transfusion Therapy: Principles and Practice* (2ª ed.). Bethesda: AABB Press; 2005.
19. Weiskopf RB. Recombinant-activated coagulation factor VIIa (NovoSeven®): current development. *Vox Sanguinis* 2007; 92: 281-8.
20. Tinmouth A, MacDougall L, Fergusson D, Amin M, et al. Reducing the amount of blood transfused: a systematic review of behavioural interventions to change physicians' transfusion practices. *Arch Intern Med* 2005; 165: 845-52.