

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Transfusión de plaquetas

Dr. Jaime Pereira Garcés
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Hematología-Oncología
Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos

La disponibilidad de bolsas de plástico para la recolección de la sangre y el desarrollo alcanzado por los métodos de preparación y almacenamiento de las plaquetas, han cambiado el pronóstico de muchos pacientes trombocitopénicos. Varios estudios han demostrado la eficacia de la transfusión de plaquetas para controlar el sangramiento en los pacientes con trombocitopenia por disminución de la producción. A modo de ejemplo, la hemorragia fue la causa de muerte en el 65% de pacientes leucémicos no tratados con transfusión de plaquetas y sometidos a quimioterapia, mientras que causó sólo el 15% en aquellos que recibieron este tratamiento.

En los últimos años, el uso de concentrados de plaquetas ha aumentado considerablemente en relación al uso de otros componentes de la sangre. En nuestro Banco de Sangre, la transfusión de plaquetas aumentó en el período 1985-1992 en un 380%, comparado con un aumento de sólo 35% de la transfusión de glóbulos rojos. Las razones para este incremento son múltiples. La mayor parte de las indicaciones se relacionan con tratamientos quimioterápicos agresivos, que provocan trombocitopenias más graves y prolongadas en los pacientes oncológicos. Además, los procedimientos quirúrgicos cada vez más complejos en pacientes de mayor riesgo, son la otra gran causa para el incremento en el uso de concentrados de plaquetas.

CINETICA Y FUNCION DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas son producidas en la médula ósea por fragmentación del citoplasma de los megacariocitos, permaneciendo en la circulación alrededor de 10 días antes de ser removidas por el sistema reticuloendotelial. Las plaquetas cumplen su función formando el tapón hemostático en los sitios de daño vascular. Las plaquetas también proveen la superficie sobre la cual se ensamblan los complejos del sistema de la coagulación, que llevan a la formación de fibrina. Para una hemostasia normal es necesario un número suficiente y una función adecuada de las plaquetas circulantes, por lo que cualquier alteración en uno de estos parámetros se traduce en mayor riesgo de sangramiento.

Si plaquetas normales se marcan con ^{51}Cr o ^{111}In y reinyectan, la curva de desaparición de la radiactividad es de tipo lineal, lo que significa que las plaquetas son removidas de la circulación en función de su edad. En este mismo tipo de estudios, la sobrevivencia de las plaquetas es de 9 a 10 días y la recuperación inicial es de sólo 70%. Esta observación se explica por el compartimiento esplénico, que normalmente contiene un 30% de la masa plaquetaria circulante. En pacientes con esplenomegalia, el tamaño de este compartimiento puede aumentar considerablemente, lo que debe tenerse en cuenta al evaluar la recuperación de las plaquetas transfundidas. Por otra parte, también es necesario tener presente que la sobrevivencia de las plaquetas almacenadas para transfusión no es la misma que la de plaquetas frescas. Varios estudios de cinética, en pacientes transfundidos con distintos tipos de concentrados plaquetarios, han mostrado porcen-

tajes de recuperación inicial de 40%-50% y sobrevivencias de 5,5 a 7 días.

PREPARACION Y ALMACENAMIENTO DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas son habitualmente almacenadas en la forma de concentrados. Cada uno de estos concentrados se obtiene por centrifugación de plasma rico en plaquetas de un donante, el cual es resuspendido en aproximadamente 50 ml de plasma autólogo. Alternativamente, las plaquetas se pueden obtener en mucho mayor número a partir de un donante único utilizando un separador celular.

Los concentrados de plaquetas se almacenan a 22°C con agitación constante. El tiempo que las plaquetas pueden ser almacenadas para transfusión depende fundamentalmente del tipo de plástico del cual están hechas las bolsas. Existen básicamente dos tipos de bolsas: aquellas que permiten guardar hasta 3 días las plaquetas en condiciones de ser transfundidas, y las que pueden mantenerlas hasta 5 días. Se dispone también de bolsas para conservación hasta 7 días, pero problemas de contaminación bacteriana del producto han limitado su uso.

Durante el período de almacenamiento, las plaquetas experimentan cambios en su estructura y función que se caracterizan por disminución del metabolismo, función y viabilidad, fenómeno denominado lesión por almacenamiento. Estas alteraciones son responsables, en gran parte, de la menor recuperación y sobrevivencia de las plaquetas transfundidas. Sin embargo, muchos de estos cambios funcionales evidenciados *in vitro* se recuperan rápidamente una vez que las plaquetas son puestas nuevamente en la circulación.

Productos disponibles para transfusión

Las plaquetas pueden ser preparadas a partir de una unidad de sangre total, obtenida por donación rutinaria (plaquetas de dador al azar), o por medio de aféresis en un separador celular (plaquetas de dador único). En la Tabla 1 se muestran las principales características de estos dos tipos de concentrados de plaquetas. El producto más utilizado en la práctica transfusional diaria es el primero.

Plaquetas de dador al azar. La cantidad de plaquetas en el concentrado varía según la técnica de centrifugación de la sangre. Las normas internacionales exigen que los concentrados de plaquetas tengan como mínimo $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas por unidad; técnicas óptimas deberían producir concentrados con al menos 7×10^{10} plaquetas. La cantidad de plaquetas necesarias para obtener un alza significativa del recuento en un paciente trombocitopénico es alrededor de 5×10^9 /kg de peso, lo que equivale a 1 unidad de plaquetas de dador al azar por cada 10 kg de peso.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

	Forma de obtención	
	Dador al azar	Dador único
Volumen (ml)	50-70	200-500
Contenido de plaquetas (x 10 ¹¹)	0,5-1,1	3-5
Contenido de glóbulos rojos	Bajo	Variable*
Contenido de leucocitos	Bajo	Alto
Duración	3 días	< 1 día**
Costo	Moderado	Alto

* Dependiendo de la técnica utilizada, se puede obtener un producto libre de glóbulos rojos.

** Actualmente se dispone de bolsas de aféresis con capacidad para almacenar plaquetas hasta por 5 días.

Plaquetas de dador único. Las plaquetas de dador único se obtienen mediante procedimientos automatizados de plaquetoféresis. Existen actualmente numerosas marcas y modelos de procesadores celulares, capaces de extraer un número suficiente de plaquetas para transfusión, con un riesgo mínimo para el dador. La ventaja fundamental de este procedimiento radica en la posibilidad de obtener de sólo un dador todas las plaquetas necesarias para la transfusión, evitando así la exposición del receptor a múltiples donantes. La aparición reciente de bolsas de aféresis que permiten el almacenamiento de las plaquetas hasta por 5 días, agrega una ventaja adicional a este tipo de producto. La plaquetoféresis se puede repetir cada 7 días, debido a que el recuento de plaquetas se recupera rápidamente en el dador y los glóbulos rojos le son devueltos durante el procedimiento.

INDICACIONES EN TROMBOCITOPENIA

Las indicaciones y la respuesta a la transfusión de plaquetas dependen en gran parte del mecanismo de producción de la trombocitopenia.

Trombocitopenia por disminución de producción

En pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa y sistema vascular intacto, es aún motivo de controversia el nivel de plaquetas que se debe mantener para prevenir un sangramiento. Aunque por largo tiempo se han administrado profilácticamente plaquetas con

recuentos menores a 20.000/ μ l, en pacientes con trombocitopenia por disminución de producción existe muy poca evidencia capaz de sostener esta práctica.

La mayor parte de los estudios que han evaluado el riesgo de sangramiento en relación al recuento de plaquetas, han mostrado un riesgo mayor en el grupo de pacientes con recuentos menores de 5.000/ μ l. Si se separan los pacientes en aquellos con recuentos mayores o menores a 10.000 plaquetas/ μ l, el riesgo de sangramiento grave (tracto digestivo, sistema nervioso) se concentra en el grupo con menos de 10.000/ μ l. Por otra parte, estudios prospectivos no han demostrado ningún beneficio, en términos de prevención de sangramiento o mortalidad, de la administración profiláctica de plaquetas en pacientes con recuentos menores de 20.000/ μ l.

En resumen, se deben administrar profilácticamente transfusiones de plaquetas a los pacientes con trombocitopenia por disminución de la producción con recuento menor de 5.000/ μ l. En pacientes estables, sin condiciones asociadas que aumenten el riesgo de sangramiento (fiebre, infecciones, drogas), y con recuentos entre 5.000 y 10.000/ μ l, se debe utilizar el juicio clínico para estimar el riesgo de sangramiento y la necesidad de transfusión de plaquetas. En pacientes con recuentos mayores de 10.000/ μ l no se debieran administrar profilácticamente transfusiones de plaquetas, a no ser que exista otra indicación precisa o sangramiento evidente.

Es habitual que pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa sean sometidos a procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas. En estos casos, el nivel de plaquetas debería ser mayor. Para cirugía mayor, tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio inmediato, se recomienda mantener un recuento de plaquetas superior a 50.000. Las biopsias endoscópicas, lavado broncoalveolar y punción lumbar se pueden realizar con recuentos superiores a 40.000/ μ l. Procedimientos menores, tales como aspiración medular o punción arterial, pueden ser efectuados con recuentos mayores de 20.000/ μ l.

Hiperesplenismo

En condiciones normales, un tercio de las plaquetas producidas por la médula ósea son secuestradas por el bazo. En los casos de esplenomegalia, este secuestro puede aumentar considerablemente, condicionando la aparición de trombocitopenia. Sin embargo, es muy improbable que el hiperesplenismo se asocie a recuentos menores de 40.000 a 50.000, nivel que no requiere de transfusión de plaquetas. El hiperesplenismo sería importante de considerar sólo en aquellos pacientes en los cuales existe una causa adicional de trombocitopenia, que haga necesaria una transfusión de plaquetas. En estas condiciones, el paciente con aumento del secuestro esplénico requerirá dosis mayores de plaquetas para alcanzar el aumento deseado.

Aumento de la destrucción de plaquetas

En este grupo de enfermedades, el requerimiento de plaquetas puede estar muy aumentado, para compensar la sobrevida acortada de las plaquetas.

Trombocitopenia por consumo. Existen básicamente dos tipos de consumo de plaquetas: el primero es una exageración de la respuesta fisiológica, en el cual las plaquetas y otros factores de la coagulación son removidos de la circulación en forma acelerada (coagulación intravascular). Aun cuando el manejo de estos pacientes está dirigido a tratar la causa primaria del trastorno, muchos de ellos requieren de transfusiones de plaquetas como parte de su tratamiento. En estas situaciones existe no sólo un acortamiento de la sobrevida, sino

también una disminución de la recuperación, por lo que se hace extraordinariamente difícil obtener los aumentos deseados en los recuentos de plaquetas.

El segundo mecanismo de consumo se caracteriza por destrucción selectiva de las plaquetas y refleja la formación de trombos plaquetarios en superficies anormales (válvulas cardíacas protésicas, prótesis arteriales) o trombosis arteriales (púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico, otras vasculitis). En todos estos casos, la sobrevida de las plaquetas transfundidas está muy acortada.

Trombocitopenias de origen inmunológico

Púrpura aloinmune neonatal (PAIN). Es la consecuencia de una incompatibilidad materno-fetal a algún antígeno plaquetario específico. Los anticuerpos formados por la madre cruzan la placenta y provocan trombocitopenia en el feto o recién nacido. A diferencia de la incompatibilidad Rh, el 50% de los casos de PAIN se produce en el primer embarazo.

En el caso de trombocitopenia en el recién nacido (que puede ser grave en un 30% de los casos), las plaquetas compatibles pueden ser obtenidas de la madre. Debido a que el plasma contiene el anticuerpo responsable, las plaquetas deben ser lavadas antes de la transfusión. Habitualmente basta una transfusión o dos, antes de la recuperación espontánea de las plaquetas en el recién nacido.

Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI). Los pacientes portadores de PTI sólo excepcionalmente requieren transfusión de plaquetas, y muchas veces son transfundidos en forma innecesaria. Con frecuencia se hace mal uso de las plaquetas como preparación para la esplenectomía, al momento del diagnóstico o frente a sangramientos menores. La sobrevida de las plaquetas transfundidas en estos pacientes es extraordinariamente corta (de minutos). Por otra parte, es habitual que el tiempo de sangría en estos enfermos se encuentre desproporcionadamente corto en relación al recuento de plaquetas, lo que sugiere la presencia de plaquetas jóvenes hiperfuncionantes, que reducen aún más la necesidad de transfusión.

En situaciones graves, tales como sangramiento a nivel del sistema nervioso central o sangramiento digestivo, estaría indicado el uso de plaquetas. Si bien su sobrevida es muy corta, de todas formas ejercen un efecto hemostático, sobre todo si existe un tratamiento asociado (corticoides en dosis alta, IgG endovenosa). En caso de ser necesaria una transfusión de plaquetas durante la esplenectomía, ésta debe ser administrada después de ligar el pedículo esplénico, para evitar el secuestro inmediato de las plaquetas transfundidas.

Trombocitopenia dilucional

El recambio sanguíneo por productos carentes de plaquetas reduce su número en una magnitud predecible. Así, el intercambio de un volumen sanguíneo (aproximadamente 10 unidades de sangre en un adulto) puede disminuir el recuento de plaquetas desde 250.000 a 80.000/ μ l. El nivel de plaquetas para mantener la hemostasia en situaciones de daño vascular (como ocurre en transfusión masiva), puede ser mayor a 100.000/ μ l, debido a la disfunción plaquetaria que suele acompañar a situaciones como traumatismos, circulación extracorpórea o infecciones. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que reciben más de 10 unidades de sangre no desarrollan sangramiento difuso microvascular como consecuencia de la trombocitopenia. Por esta razón, la administración profiláctica de plaquetas no es una práctica aconsejable. La transfusión de plaquetas

debe reservarse para aquellos pacientes con trombocitopenia significativa y sangramiento microvascular.

INDICACIONES EN DISFUNCION PLAQUETARIA

Los pacientes con defectos de la función plaquetaria se caracterizan por presentar sangramiento mucocutáneo, recuento normal de plaquetas y tiempo de sangría prolongado. Las disfunciones plaquetarias pueden ser congénitas o adquiridas; estas últimas son las más frecuentes. En la Tabla 2 se resumen las alteraciones más frecuentes de la función de las plaquetas. Entre las alteraciones adquiridas, la ingestión de drogas es la causa más frecuente. En algunas enfermedades (síndromes mieloproliferativos, leucemias) la disfunción plaquetaria se origina en la producción de plaquetas anormales; en otros (uremia, circulación extracorpórea), la disfunción plaquetaria se debe a factores extrínsecos.

TABLA 2

DEFECTOS DE LA FUNCION PLAQUETARIA

Hereditarios

- Defectos de adhesión
Síndrome de Bernard-Soulier
- Defectos de agregación
Trombastenia de Glanzmann
- Defectos de secreción
Enfermedad del compartimiento de almacenamiento
- Misceláneas

Adquiridos

- Síndromes mieloproliferativos
- Uremia
- Enfermedad hepática crónica
- Disproteinemias
- Circulación extracorpórea
- Drogas
 - Aspirina
 - Antiinflamatorios no esteroideos
 - Fibrinolíticos
 - Antibióticos (β -lactámicos, anfotericina)

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con defectos congénitos de la función plaquetaria son muy variables. A pesar de la existencia de casos con hemorragias frecuentes y graves (por ejemplo, trombastenia de Glanzmann), la mayoría tiene manifestaciones leves, compatibles con una vida normal. La transfusión de plaquetas constituye el tratamiento principal en estos pacientes; están indicadas para el manejo de sangramientos graves y en

relación a procedimientos quirúrgicos. No deben ser usadas en pacientes asintomáticos, aunque tengan historia de sangramientos graves.

El manejo transfusional en pacientes con defectos adquiridos debe basarse en la causa de la disfunción. La transfusión de plaquetas no está indicada en ausencia de hemorragia. En pacientes con historia de ingestión reciente de aspirina que van a ser sometidos a cirugía mayor, la transfusión de plaquetas estaría indicada frente a sangramiento quirúrgico excesivo. De hecho, se ha demostrado que en los pacientes con disfunción plaquetaria inducida por aspirina, la transfusión de plaquetas mejora el tiempo de sangría, aun cuando las plaquetas transfundidas constituyan el 10% de las plaquetas circulantes. Pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea pueden tener sangramiento postoperatorio relacionado a disfunción plaquetaria, con recuentos de plaquetas mayores a 100.000/ μ l; en estos casos, la transfusión de plaquetas puede mantener una hemostasia adecuada mientras se revierte el efecto de la circulación extracorpórea sobre las plaquetas.

EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS

Aumento del recuento de plaquetas

La prueba de laboratorio más usada para medir la eficacia de la transfusión de plaquetas es el recuento, el cual determina si las plaquetas infundidas han provocado una diferencia medible. La forma correcta de hacer esta determinación considera el número exacto de plaquetas administradas y el volumen en el cual se van a distribuir; a este cálculo se le conoce como incremento corregido del recuento ("CCI"):

$$\text{Incremento corregido} = \frac{P1 - P0 \times SC}{n}$$

P0: Recuento pretransfusión (x μ l)

P1: Recuento postranfusión (x μ l)

SC: Superficie corporal (metros)

n: número de plaquetas transfundidas (x 10¹¹).

El recuento de plaquetas postranfusión se realiza habitualmente una hora o 24 horas después de la transfusión. Una transfusión de plaquetas eficaz, en términos de recuento, debe provocar un incremento corregido mayor de 10.000 a la hora y mayor de 5.000 a las 24 horas. Si no es posible conocer el recuento de plaquetas del concentrado, una estimación muy aproximada indica que la administración de una transfusión de una unidad por cada 10 kg de peso corporal debe aumentar el recuento en 5.000 plaquetas/ μ l por cada unidad transfundida. Ejemplo: en un paciente de 60 kg, la infusión de 6 unidades de plaquetas debe aumentar el recuento en 30.000 plaquetas/ μ l.

Sobrevida

Técnicas para medir la supervida plaquetaria (marcación con ⁵¹Cr o ¹¹¹In) pueden determinar la viabilidad de las plaquetas transfundidas. Estas técnicas, muy utilizadas para la evaluación de métodos de preparación y conservación de plaquetas, son de muy escasa o nula utilidad clínica.

Función plaquetaria

El tiempo de sangría es la prueba que mejor refleja la función de las plaquetas *in vivo*. Algunos estudios han mostrado que en pacientes con trombocitopenia por disminución de la producción y recuentos menores a 100.000/ μ l, el tiempo de sangría está correlacionado en

forma inversa y casi lineal con el recuento de plaquetas. A pesar de esta relación tan clara, la utilidad del tiempo de sangría en la evaluación de la eficacia de la transfusión de plaquetas es limitada. Esto se debe fundamentalmente a que en estos pacientes es frecuente la alteración del tiempo de sangría por drogas o condiciones clínicas patológicas, que hacen difícil evaluar en forma aislada la acción de la transfusión de plaquetas.

Evaluación clínica

La evaluación clínica de la hemostasia es una herramienta muy importante en la determinación de la eficacia de la transfusión de plaquetas. El registro detallado del sangramiento clínico o del requerimiento de glóbulos rojos ha servido muchas veces para demostrar la eficacia de una transfusión de plaquetas. Hay que señalar, de todas formas, que evaluaciones de este tipo son inevitablemente subjetivas.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones de la transfusión de plaquetas son las inherentes a toda transfusión (sobrecarga circulatoria, reacción febril, urticaria, transmisión de enfermedades, etcétera). Una complicación propia de la transfusión de plaquetas la constituye el desarrollo de refractariedad, cuyas causas principales se enumeran en la Tabla 3.

TABLA 3

CAUSAS DE REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS

No inmune

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Coagulación intravascular diseminada
- Sangramiento
- Antibióticos (anfotericina)

Inmune

- Aloimmunización anticuerpos anti-HLA
- Anticuerpos antiplaquetarios específicos

Refractariedad a la transfusión de plaquetas

La refractariedad a la transfusión de plaquetas se caracteriza clínicamente por un insuficiente aumento del recuento de plaquetas después de una transfusión. Específicamente, se puede considerar como refractario a un paciente con un incremento corregido < 5.000 a una hora postranfusión, en dos transfusiones consecutivas. La refractariedad puede obedecer a causas no inmunes o a la existencia de anticuerpos anti-plaquetarios, mayoritariamente anti-HLA (aloimmunización). Como se desprende de la Tabla 3, existe una gran variedad de situaciones clínicas que condicionan una menor recuperación de las plaquetas transfundidas. En este

sentido, es importante señalar que los pacientes que reciben transfusiones de plaquetas suelen presentar una o más de las condiciones clínicas asociadas a refractariedad. Por esta razón, es necesario identificar y corregir esta situación, dentro de lo posible, antes de pensar en una aloinmunización.

Aloinmunización. Representa la complicación principal que limita los beneficios de la transfusión de plaquetas en pacientes trombocitopénicos crónicamente transfundidos. Entre los pacientes leucémicos sometidos a quimioterapia, la tasa de aloinmunización puede llegar hasta un 30%, cifra que puede ser mucho mayor (hasta 60%) en pacientes portadores de aplasia medular. El desarrollo de la aloinmunización es precoz durante el tratamiento y no depende del

número de unidades transfundidas. Las causas y prevención de la aloinmunización se revisan en detalle en el capítulo sobre complicaciones inmunológicas de la transfusión.

Manejo de los pacientes aloinmunizados. El diagnóstico de aloinmunización requiere de la demostración de los anticuerpos anti-HLA o antiplaquetarios específicos. Para obtener plaquetas compatibles se debe recurrir a dadores únicos, habitualmente parientes cercanos (por mayor probabilidad de compatibilidad HLA) o a una población de donantes previamente tipificados para los antígenos de HLA. En cualquier caso, el manejo del paciente aloinmunizado es extraordinariamente complejo y necesita de la acción coordinada del especialista y del Banco de Sangre.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Slichter SJ. Principles of platelet transfusion therapy En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ (eds). Hematology. Basic principles and practice, págs. 522-533. Churchill Livingstone, New York 1991.
2. Slichter SJ. Platelet transfusions, a constantly evolving therapy. *Thromb Haemost* 1991; 66:178-188.
3. National Institutes of Health Consensus Conference. Platelet Transfusion Therapy. *Transfus Med Rev* 1987; 1:195-200.
4. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 1988; 71:383-387.
5. Heyman MR, Schiffer CA. Platelet transfusion therapy for cancer patients. *Semin Oncol* 1990; 17:198-209.
6. Hows JM, Brozovic B. Platelet and granulocyte transfusions. *Br Med J* 1990; 300:14-17.
7. Moroff G, Holme S. Concepts about current conditions for the preparation and storage of platelets. *Transfus Med Rev* 1991; 5:48-59.
8. Williamsom LM. Clinical aspects of platelet transfusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3:643-646.

A LA VANGUARDIA EN REACTIVOS PARA BANCO DE SANGRE Y LABORATORIO CLINICO

COMERCIAL A & B S.A.

Santa Lucía 344 of. 61
Santiago - Chile