

## 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 plasma fresco congelado y crioprecipitados

**Dr. Diego Mezzano Abedrapo**  
 Profesor Adjunto de Medicina  
 Departamento de Hematología-Oncología  
 Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos

El uso clínico de plasma y sus derivados ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas. Estos productos no son inocuos y su empleo eleva considerablemente los costos de salud, por lo que el médico general debe conocer muy bien sus indicaciones.

El plasma es el compartimiento de suspensión de los eritrocitos y contiene 90% de agua, 7% de proteínas y coloides y 2%-3% de cristaloideos, nutrientes, hormonas, vitaminas, etcétera. La fracción proteica contiene factores solubles de la coagulación, albúmina e inmunoglobulinas, que son los productos más frecuentemente requeridos en clínica. La tendencia de la terapia con fracciones del plasma en las últimas décadas es a transfundir a cada paciente el componente deficitario. Para ello, la industria de fraccionamiento del plasma purifica y ofrece al mercado numerosas fracciones de uso clínico. En el futuro previsible, la producción de proteínas de alta concentración en el plasma, como albúmina e inmunoglobulinas, se seguirá haciendo por técnicas de fraccionamiento. En cambio, las proteínas traza, como algunos factores de la coagulación, ya se están produciendo por tecnología de DNA recombinante, que empieza a competir con el producto obtenido por fraccionamiento clásico.

La secuencia más usada de obtención y fraccionamiento del plasma se muestra en la Figura 1. El fraccionamiento del plasma y la purificación o síntesis de proteínas cumplen el postulado máximo de la terapia con componentes o fracciones del plasma: cada paciente debe recibir sólo lo que necesita. Médicamente, no se justifica administrar plasma como expandidor de volumen si se dispone de albúmina, que cumple el 80% de la función coloidosmótica del plasma. El paciente hemofílico es hoy mejor tratado con concentrados de factor VIII (purificado o inmunopurificado del plasma, o recombinante) que con crioprecipitados. Las inmunoglobulinas son la terapia indicada en algunas inmunodeficiencias. La aparición en el comercio de cada nueva proteína purificada reduce concomitantemente los usos del plasma, que es un producto más crudo. Sin embargo, estas proteínas de alto costo no se producen en nuestro país, lo que obliga en la mayoría de los casos a usar plasma o crioprecipitados, en condiciones que la indicación médica sería emplear el producto purificado.

En este capítulo se revisan los usos del plasma fresco congelado (PFC), del crioprecipitado y los principios de la terapia de reemplazo con factores de la coagulación.

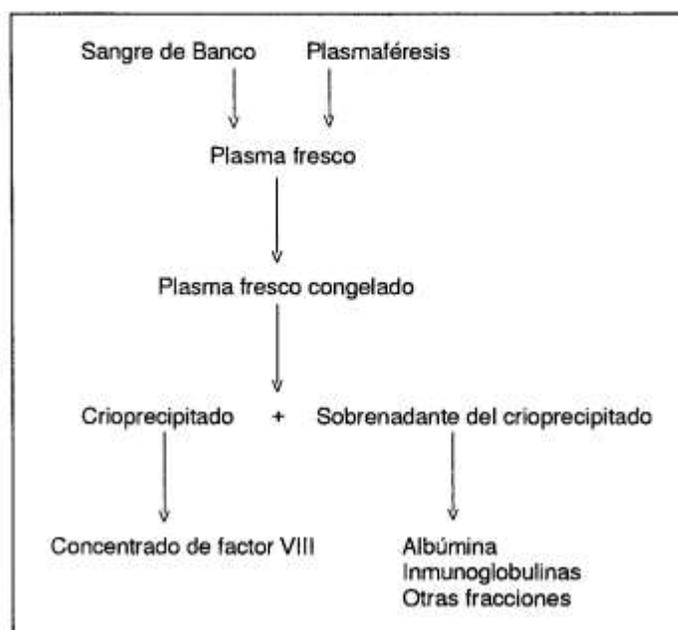


Figura 1. Secuencia más empleada de fraccionamiento del plasma en plantas de procesamiento.

### PLASMA FRESCO CONGELADO

El plasma es congelado a  $-18^{\circ}\text{C}$  o menos dentro de las 6 horas siguientes a la donación. Congelado, se puede almacenar hasta por un año. Al usarlo, la descongelación toma alrededor de 30 minutos. Una unidad de PFC es de aproximadamente 200 ml. El producto conserva la actividad de los factores lábiles de la coagulación, V y VIII. Por haber sido separado precozmente de los GR, no contiene exceso de ácido láctico, potasio y amonio, derivados del metabolismo eritrocitario. Como producto sanguíneo, tiene casi el mismo riesgo de contagio de enfermedad que la sangre completa u otros de sus componentes. Su prestigio entre la comunidad médica se debe en parte a lo atractivo de su nombre.

El aumento en el uso y la indicación incorrecta o innecesaria del PFC han motivado conferencias nacionales en EE.UU. y Comunidad Británica para determinar las indicaciones racionales del producto. Sus conclusiones se revisan a continuación. En Chile, como hemos señalado, por carencia de productos plasmáticos purificados, aún se usa PFC en reemplazo de fracciones proteicas como la albúmina, factores purificados de la coagulación e inmunoglobulinas.

#### Usos indiscutidos del PFC

En la Tabla 1 se muestran las indicaciones universalmente aceptadas del PFC.

**TABLA 1**

### USOS DEL PLASMA FRESCO CONGELADO

#### INDISCUTIDOS

- Terapia de reemplazo de deficiencias aisladas o combinadas de factores de la coagulación
- Reversión inmediata del efecto de anticoagulantes orales
- Corrección inmediata de una deficiencia de vitamina K
- Coagulación intravascular diseminada aguda
- Púrpura trombótico trombocitopénico
- Deficiencias hereditarias de inhibidores de la coagulación
- Deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa

#### CONDICIONALES

- Transfusión masiva de sangre
- Insuficiencia hepática
- Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea
- Plasmaféresis terapéutica
- Indicaciones especiales en Pediatría

#### INJUSTIFICADOS

- Manejo de la hipovolemia
- Aporte nutricional y afecciones con pérdida de proteínas
- Tratamiento de las inmunodeficiencias

**Terapia de reemplazo de factores de la coagulación.** El empleo de PFC es de elección cuando no se dispone de concentrados del factor o de los factores deficientes. El PFC es eficaz en el manejo de las deficiencias de factores II, V, VII, IX, X y XI. En el caso del factor VIII, fibrinógeno, factor XIII, Factor von Willebrand y fibronectina, un mejor producto es el crioprecipitado, también producido en los Bancos de Sangre.

Se considera que el PFC contiene 1 U/ml de cada factor, o 100% de actividad. La dosis debe calcularse considerando el nivel inicial del factor en el paciente, el nivel hemostático al que se quiere llegar, el volumen plasmático del paciente y la vida media del factor en la circulación. El nivel hemostático deseado depende de la condición clínica del paciente (traumatismo menor, mayor, cirugía mayor).

La fórmula para estimar la dosis inicial (en unidades) a transfundir es:

$$\text{Dosis inicial} = V_{pl} \times (N_d - N_i)$$

en que  $V_{pl}$  es el volumen plasmático en ml,  $N_d$  es el nivel deseado y  $N_i$  el nivel inicial, ambos expresados en unidades. Por ejemplo, si se quiere aumentar el factor V desde 10% (0,1 U/ml) a 30% (0,3 U/ml) en un individuo con un volumen plasmático de 2.900 ml, la dosis inicial es:

$$2.900 \times (0,3 - 0,1) = 580 \text{ U}$$

lo que equivale a transfundir 580 ml de PFC. En la práctica, el nivel obtenido será algo menor, porque la recuperación postransfusión del factor no es de 100%, debido a que varía para cada uno el espacio de distribución en el organismo. En el caso del factor V, el porcentaje de recuperación es de aproximadamente 75%, por lo que la dosis debiera aumentarse en alrededor de 25% para obtener el incremento deseado.

La frecuencia de las siguientes dosis depende principalmente de la vida media del factor en la circulación. En la Tabla 2 se muestran algunas de las características cinéticas y nivel hemostático de los distintos factores. Debe tenerse presente que pacientes que requieren niveles altos de algún factor para la hemostasia durante cirugía o traumatismo mayor (como deficiencia de factor IX), tienen problemas con la sobrecarga cardiovascular que produce la transfusión repetida de volúmenes grandes de PFC.

**Reversión inmediata del efecto de anticoagulantes orales.** Los pacientes en tratamiento con estos fármacos tienen una prolongación del tiempo de protrombina por deficiencia funcional de los factores II, VII, IX y X, además de las proteínas con efecto anticoagulante C y S. Dado que las cumarinas interfieren el metabolismo de la vitamina K, su uso corrige en forma importante el defecto en 12 a 18 horas.

En clínica se pueden observar las siguientes situaciones:

- Si el tratamiento con anticoagulantes orales se complica de hemorragia grave o es necesaria una rápida mejoría de la coagulación sanguínea para cirugía de urgencia, debe administrarse vitamina K (5 mg) por infusión endovenosa lenta y PFC en dosis de 12-15 ml/kg de peso (alrededor de 1.000 ml en un adulto).
- Si la complicación es una hemorragia menor o sin riesgo vital (epistaxis, hematuria), basta con suspender el anticoagulante y considerar la posibilidad de administrar vitamina K. Rara vez se justifica transfundir PFC en estos casos.
- Exceso de dosis anticoagulante, con INR > 4,5, sin hemorragia; se debe suspender el tratamiento y controlar a los dos días.
- Hemorragia con niveles terapéuticos de anticoagulación; se debe investigar otra causa de hemorragia; si la magnitud de ésta es importante, puede considerarse la administración de vitamina K o de transfusión de PFC. La anticoagulación terapéutica puede contribuir a la hemorragia por lesiones que normalmente no sangran.

**Deficiencia de vitamina K.** Si en casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido o malabsorción de vitamina K, como la observada en obstrucción biliar, es necesario el control inmediato de una hemorragia o el aumento rápido del nivel de los factores de la coagulación, debe transfundirse PFC, junto a la administración de vitamina K.

**TABLA 2**

**CARACTERISTICAS CINETICAS Y HEMOSTATICAS DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION**

Factor	Sitio de síntesis	T 1/2 en circulación (horas)	Recup. post-transf. %	Nivel hemostático***	
				Mantenición	Trauma
I	Hígado	96 - 120	60	> 50 mg/dl	>150 mg/dl
II	Hígado	72 - 96	50	15 - 25%	> 40%
V	Hígado **	12	75	0 - 15%	> 25%
VII	Hígado	4 - 6	100	5 - 10%	> 10%
VIII	Hígado **	8 - 12	90 -100	10 - 20%	> 25%
IX	Hígado	18 - 30	25 - 50	10 - 20%	> 25%
X	Hígado	24 - 48	50 - 90	> 20%	> 20%
XI	Hígado?	60	90	10%	> 20%
XII	Hígado?	50 - 70		10 - 15%*	
PK	Hígado?	35		*	
HMWK	?	150		*	
XIII	Hígado Megacariocito	240	50 -100	2 - 3%	> 5%

\* La reducción de estos factores no afecta la capacidad hemostática del organismo. Su disminución sí afecta las pruebas de coagulación *in vitro*.

\*\* Los factores V y VII tienen también otros sitios de síntesis.

\*\*\* La cifra de mantención expresa la actividad mínima del factor que permite una adecuada hemostasia en terapia de mantención y frente a traumas pequeños. Traumas mayores o cirugía extensa requieren más de 50% para la mayoría de los factores. Se considera que la actividad promedio normal de la población es 100% (1 U/ml).

**Coagulación intravascular diseminada aguda.** La terapia de reemplazo está indicada frente a hemorragia, y siempre que se esté manejando la causa desencadenante del cuadro. El PFC generalmente se complementa con transfusión de plaquetas y crioprecipitados. La respuesta al tratamiento debe ser controlada con pruebas de laboratorio y evaluación clínica, para decidir la continuación de la terapia de reemplazo. En la forma crónica de la CID no se justifica la terapia de reemplazo para corregir las pruebas de laboratorio.

**Púrpura trombótico trombocitopénico y síndrome hemolítico-urémico.** El PFC se usa para reponer el plasma extraído por plasmaféresis. La transfusión de PFC sin plasmaféresis es menos eficaz en esta enfermedad.

**Deficiencias hereditarias de inhibidores de la coagulación.** Especialmente en deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S. En la actualidad existen concentrados de antitrombina III para el manejo de esta deficiencia. Aunque su costo es muy elevado, están disponibles en nuestro país.

**Deficiencia del inhibidor C1 esterasa.** El PFC se usa en estos casos para tratar el angioedema.

**Usos condicionales de PFC**

En estos casos, el PFC se indica sólo en presencia de hemorragia y alteraciones de la coagulación. Estas situaciones se resumen en la Tabla 1.

**Transfusión masiva de sangre.** No existe evidencia de que la administración programada o profiláctica de PFC sea beneficiosa en pacientes con transfusión masiva. En el capítulo al respecto de esta monografía se destaca que la gravedad y duración del shock, y no la hemodilución, es el mayor determinante del defecto hemostático. La terapia sustitutiva se indica guiada por pruebas de laboratorio (TP, TTPA). A veces es necesario complementar el PFC con crioprecipitados (si la concentración de fibrinógeno es < 80 mg/dl) y con concentrados de plaquetas si disminuyen de 50.000/4.

**Insuficiencia hepática.** La patogenia del defecto hemostático en la insuficiencia hepática es múltiple, incluyendo la disminución de producción de factores por el hepatocito. Se presenta ocasionalmente sangramiento espontáneo, pero la mayoría de las veces existe una condición precipitante (ruptura de várices esofágicas, cirugía, biopsia hepática). El PFC se indica en caso de hemorragia o durante la cirugía. La vida media de algunos factores es corta, por lo que también debe ser breve el intervalo entre las transfusiones. Además, el

volumen de administración es grande, pudiendo producirse sobrecarga circulatoria.

El TP y TTPA no son buenos predictores de hemorragia quirúrgica, y con frecuencia prolongaciones moderadas de estas pruebas son imposibles de corregir con PFC. Por ser de patogenia multifactorial, los niveles plasmáticos de los factores no son los únicos predictores de hemorragia. Por lo tanto, es difícil determinar el "umbral" de seguridad frente a cirugía o biopsia en estos pacientes. La transfusión preoperatoria de enfermos con TP mayor de 1,6-1,8 veces el control (< 50%) parece ser un límite razonable. La transfusión de PFC debe acompañarse de concentrados plaquetarios si se necesita corregir una trombopenia.

**Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.** La disfunción hemostática en esta condición afecta principalmente la función y número de las plaquetas y, en la gran mayoría de los pacientes, no produce hemorragias mayores, ya que se corrige espontáneamente una hora después de la cirugía. En caso de sangramiento microvascular, el tratamiento inicial es a base de concentrados plaquetarios. El PFC debe usarse sólo si se comprueba un defecto de factores o falla el tratamiento con plaquetas. No debe transfundirse en forma rutinaria y profiláctica a estos pacientes.

**Indicaciones especiales en Pediatría.** Se recomienda el uso de PFC en sepsis pediátrica, especialmente en el recién nacido, con o sin CID. Se postula que el PFC aporta no sólo factores de coagulación, sino también complemento, fibronectina e inhibidores de proteasas, que pueden ser deficientes en estos niños. Sin embargo, no hay evidencias ciertas de la eficacia del PFC en esta condición.

**Plasmaféresis terapéutica.** Se recomienda reemplazar el volumen extraído con cristaloides y albúmina, excepto en el púrpura trombocitopénico (ver antes). En general, no es una buena indicación el reemplazo del plasma extraído por PFC; la falta de disponibilidad generalizada de albúmina en nuestro país obliga a recurrir al plasma como volumen de reemplazo. Si la dilución de los factores de la coagulación en procedimientos intensivos se traduce en hemorragias, debe usarse el PFC como producto de reemplazo. La pérdida de otras proteínas por el procedimiento (inmunoglobulinas, complemento, fibronectina) no tiene relevancia clínica.

#### Usos injustificados de PFC

No está indicado el uso de PFC en las condiciones que se enumeran en la Tabla 1.

**Hipovolemia.** Esta es una indicación frecuente en nuestro país, que debe ser abandonada. Las alternativas son cristaloides, coloides sintéticos y albúmina humana. Los dos primeros son más baratos y seguros. El PFC no es eficaz en el manejo de la hipovolemia y ascitis de la cirrosis, ni en la hipovolemia del síndrome nefrótico.

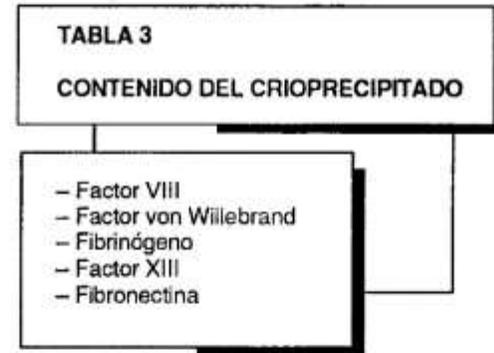
**Aporte nutricional y pérdida de proteínas.** El PFC no es un buen aporte nutricional y no se justifica su administración con este objetivo. Tampoco en el manejo de la cirrosis con ascitis, del síndrome nefrótico, de la enteropatía perdedora de proteínas y del drenaje crónico del conducto torácico.

**Tratamiento de las inmunodeficiencias.** Hoy existen numerosas preparaciones de inmunoglobulinas para este objeto. Sólo si no se

dispone de ellas por razones de costo, se justifica el uso de PFC.

### CRIOPRECIPITADOS

La descongelación a 4°C de un PFC deja un precipitado blanquecino; después de remover el plasma sobrenadante, este precipitado se almacena a -18°C o menos, con sólo 10 a 15 ml del plasma. Tiene una fecha de expiración de un año. El producto resultante es rico en los factores enumerados en la Tabla 3.



Cada crioprecipitado contiene 80-120 U de factor VIII, alrededor de 250 mg de fibrinógeno, 50-60 mg de fibronectina, 20%-30% del contenido de la bolsa de plasma original de factor XIII y 40%-70% del Factor von Willebrand. La mayor ventaja del crioprecipitado sobre el PFC es que se puede administrar en un décimo de volumen la misma cantidad de factor VIII y fibrinógeno.

Las siguientes son las indicaciones de los crioprecipitados:

#### Deficiencias hereditarias de factores de la coagulación

**Hemofilia A.** Existen concentrados liofilizados de factor VIII, tratados para inactivar virus, que van reemplazando el uso de crioprecipitados en esta enfermedad. Los concentrados son más fáciles de almacenar y manejar, se pueden utilizar en tratamientos ambulatorios o domiciliarios, y son más seguros desde el punto de vista de transmisión de enfermedades. Sin embargo, su alto costo ha limitado su uso entre la población de hemofílicos en Chile, siendo aún los crioprecipitados el tratamiento más frecuentemente indicado. Cada unidad contiene 80-120 U de factor VIII, y la dosis se calcula de acuerdo a este valor.

**Deficiencia de fibrinógeno y distibrinogenemias.** En la actualidad, el mejor producto para el manejo de estos problemas es el crioprecipitado. Los concentrados se dejaron de usar por el alto riesgo de transmisión de enfermedades, y aún no se han producido concentrados tratados para neutralizar virus. Debe considerarse que cada unidad contiene 200-300 mg de fibrinógeno.

**Deficiencia de factor XIII.** Es una afección infrecuente, que suele ser manejada con crioprecipitados. No obstante, como el factor XIII tiene una vida media larga de 10 días y su nivel hemostático es bajo (> 5%), se puede también administrar PFC sin peligro de sobrecarga circulatoria.

**Enfermedad de von Willebrand.** El manejo de las hemorragias o la preparación para cirugía puede hacerse con una vasopresina semisintética (desmopresina, DDAVP), que aumenta la secreción del Factor von Willebrand desde la célula endotelial. Esta droga beneficia a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. Además, hoy se encuentran en el mercado concentrados de factor VIII que contienen Factor von Willebrand adecuadamente polimerizado, que se utilizan sin riesgo de transmisión de enfermedades. El crioprecipitado, muy rico en Factor von Willebrand, es otra alternativa en el manejo de estos pacientes, y la más utilizada en nuestro país.

**Alteraciones de la función plaquetaria.** En forma anecdótica, sin explicación racional, se ha comunicado acortamiento del tiempo de sangría con crioprecipitados en pacientes con defectos de la secreción plaquetaria.

#### Alteraciones adquiridas de la hemostasia

**Coagulación intravascular diseminada.** El crioprecipitado reemplaza fibrinógeno y factor VIII consumidos en esta afección. Se usan ocasionalmente en la transfusión masiva de sangre, en que un mecanismo de coagulación intravascular explica la disminución de factores V, VIII y fibrinógeno.

**Uremia.** Alrededor de 40% de los pacientes urémicos normaliza su tiempo de sangría en forma transitoria luego de la administración de crioprecipitados. Sin embargo, la desmopresina produce un efecto similar y es la droga de elección en este caso.

**Pegamento de fibrina en hemostasia quirúrgica.** Un preparado semejante al crioprecipitado, enriquecido en fibrinógeno, se coagula con trombina sobre una superficie quirúrgica cruenta para controlar externamente la hemorragia.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 57-63.
2. Consensus Conference, NIH. Fresh frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; 253:551-553.
3. Cohen H, Kernoff PBA. Plasma, plasma products, and indications for their use. *Br Med J* 1990; 300:31-34.
4. Berkman EM, Hillyer CD. Transfusion of plasma and plasma derivatives. En: *Hematology. Basic Principles and Practice* (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 137, págs. 1627-1632.
5. Hilgartner M. Transfusion principles for congenital coagulation disorders. En: *Hematology. Basic Principles and Practice* (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 138, págs. 1632-1636.