



11218
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

9
3e-

**TRANSFUSION PROFILACTICA DE PLAQUETAS
OBTENIDAS POR PLAQUETOFERESIS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PARA
OBTENER EL TITULO DE:**

"ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA"

PRESENTA:

Oscar de Jesús Pérez Ramírez

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

PAGINA:

I. PARTE

I.	INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	6
I.1	Criterios para transfusión de plaquetas.....	9
I.2	Indicaciones.....	10
I.3	Sangrado agudo.....	10
I.4	Transfusión masiva.....	11
I.5	Cirugía cardiaca.....	11
I.6	Transfusión profiláctica.....	11
II.	RECOLECCION.....	13
III.	COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS..	15
III.1	Estado refractario.....	15
III.2	Aloinmunización a glóbulos rojos.....	18
III.3	Fiebre.....	18

II. PARTE

IV.	TRANSFUSION PROFILACTICA DE PLAQUETAS OBTENIDAS POR PLAQUETOFERESIS EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN	
IV.1	Objetivos.....	19
IV.2	Justificación.....	19
IV.3	Material y métodos.....	19
IV.4	Resultados.....	23
IV.5	Comentario.....	25
IV.6	Conclusiones.....	29
IV.7	Tablas.....	30
IV.8	Referencias.....	34

I. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Las plaquetas son indispensables en la hemostasis, ya que ayudan a mantener la integridad del endotelio vascular ya sea con la elaboración de un coágulo temporal o al intervenir en la formación de un coágulo permanente (1); también proporcionan una superficie para la activación de factores plasmáticos de la coagulación.

La trombocitopenia puede propiciar sangrados de diversa magnitud (petequias o hemorragias mayores), por lo que desde inicios del siglo se sugirió para su corrección la transfusión terapéutica de plaquetas y se intentó por primera vez en la década de los 40s. Desde 1910 Duke (2) propuso que el tiempo de sangrado prolongado en pacientes trombocitopénicos se podría corregir con la transfusión de plaquetas y en 1952 Hirsh y Gardner utilizaron plasmas ricos en plaquetas provenientes de individuos policitémicos (3); los resultados iniciales fueron limitados ya que 5 a 20% de las plaquetas, utilizando Acido cítrico, citrato y dextrosa (ACD) como anticoagulante, se agregaban durante la preparación. Dilar y colaboradores, en 1951 (35), basados en el menor tamaño y densidad de las plaquetas, las separaron de los otros componentes sanguíneos mediante centrifugación diferencial, empleando el ácido etilén diamino tetra-acético (EDTA) como anticoagulante y siliconización de los frascos de extracción. El uso del EDTA causó dos problemas importantes: 1) la preservación de los glóbulos rojos era menos

satisfactoria que con ACD y 2) en la practica clinica, los concentrados plaquetarios recolectados en EDTA no eran más efectivos que aquéllos preparados con ACD (36). Estudios de sobrevivencia de plaquetas en EDTA demostraron su desaparición casi completa después de 4 a 24 horas de la reinfusión (37). Aster y Jandl (38) fueron los primeros en demostrar que reduciendo el pH de la sangre anticoagulada con ACD entre 6.5 y 6.8 (por la adición extra de ACD) disminuía la agregación plaquetaria espontanea, con mayor recuperación "in vivo" pero con pérdida importante de actividad del factor VIII (39).

Mourad introdujo posteriormente un método para preparar concentrados de plaquetas no agregadas a partir de sangre total fresca anticoagulada con ACD (40). Se desarrollaron técnicas con mayor énfasis en disminuir los leucocitos contaminantes que contribuyen a disminuir el pH durante el almacenamiento y la viabilidad plaquetaria. Los mejores resultados se obtuvieron con la técnica de Slichter y Harker publicada en 1976, que con leves modificaciones (35) se emplea actualmente en el INNSZ. En 1968 Tullis describió una técnica en la que un recipiente de plástico se adaptó a una centrifuga estándar; se requirió la interrupción de la velocidad a varios intervalos para lograr la separación de las diversas fracciones sanguíneas y logró desarrollarse en un sistema cerrado, seguro y rápido. En 1972 se introdujo el procesador de sangre modelo 30 de Haemonetics, que dio lugar posteriormente a los modelos 30s y V50 que se utilizan en el Instituto.

A pesar de la clara demostración del beneficio de la transfusión de plaquetas, su amplia aceptación se logró hasta mucho tiempo después. El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos consideró la hemorragia como la mayor causa de muerte en 52% de 414 pacientes con leucemia aguda, estudiados entre 1954 y 1963 (33) y en una revisión de autopsias realizada entre 1954 y 1959, encontró que el sangrado fue causa de muerte en 67% de los casos (4). Entre 1960 y 1963 cuando los concentrados plaquetarios estaban ya disponibles, sólo 37% de los pacientes murieron por sangrado. En 1966, Han y cols. reportaron que en 57 casos de leucemia aguda; previo al uso de transfusiones plaquetarias la hemorragia fue causa de muerte en 65% de 30 casos, mientras que en 27 individuos que recibieron plaquetas, sólo 15 murieron por hemorragia (5, 33). En México, Avilés y cols. informaron que en 22 pacientes con leucemia aguda mieloblástica, el sangrado fue causa de muerte en 22% de los casos a pesar del uso de concentrados plaquetarios (34).

Actualmente la transfusión de plaquetas, se ha incrementado en proporción mayor que la de paquetas globulares; de 14 por 1000 habitantes en 1980 aumentó a 26.8 por 1000 habitantes en 1990 (6). También la plaquetoféresis aumentó de 11 a 23%, lo cual representó un incremento del 109%, comparado con 15% de incremento en el uso de glóbulos rojos. Existen varias razones para explicar el aumento; entre ellas, el uso de quimioterapias más agresivas que ocasionan trombocitopenia grave y prolongada;

cirugía de corazón abierto, etc.; algunas veces las transfusiones plaquetarias son innecesarias o bien se proporcionan en cantidades insuficientes cuando se requieren.

Las indicaciones clínicas para transfundir plaquetas pueden verse modificadas por métodos imprecisos para evaluar la necesidad clínica, por un número insuficiente de pruebas controladas y por métodos inciertos para medir su efecto.

Aún no se define el nivel de plaquetas que predispone a sangrado en pacientes trombocitopénicos y la eficacia de otras modalidades terapéuticas diferentes a la transfusión; es aparente que también se deben considerar otros factores, además de la cuenta plaquetaria, al decidir cuando transfundir un paciente.

Los factores mayores que influyen en la eficiencia de la transfusión de plaquetas son presencia de: esplenectomía, trasplante de médula ósea, coagulación intravascular diseminada, tratamiento con anfotericina B, esplenomegalia y grado de citotoxicidad de anticuerpos al sistema HLA y otros, quizá de menor importancia como los antibióticos y la temperatura corporal (7).

I.1 CRITERIOS PARA LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS

a) Profilaxis: En pacientes con cuenta plaquetaria menor de $20 \times 10^9 /L$ o en aquellos con cuentas menores a $50 \times 10^9 /L$, candidatos a procedimientos invasivos (de diagnóstico quirúrgico).

b) Terapéutica: En pacientes con menos de $50 \times 10^9 /L$ con

hemorragia activa o con sangrado no controlable por defectos de la función plaquetaria.

Su uso es inapropiado como profilaxis en aquellos que tienen cuentas plaquetarias mayores de $20 \times 10^9 /L$ o con púrpura trombocitopénica idiopática, a menos que presenten un sangrado que ponga en peligro la vida.

I.2 INDICACIONES PARA TRANSFUSION DE PLAQUETAS

SANGRADO AGUDO: los pacientes con trombocitopenia y/o alguna anomalía funcional plaquetaria, como causa principal o coadyuvante del sangrado, deberán recibir plaquetas. Sin embargo los pacientes con cuentas sobre $50 \times 10^9 /L$ tiene baja probabilidad de sangrado grave aún en eventos de cirugía mayor o trauma, por lo que el beneficio esperado es menor (8). El sangrado grave se puede presentar cuando la cuenta es menor de $20 \times 10^9 /L$. En un estudio retrospectivo Gaydos y cols. observaron que la frecuencia de sangrado fue mayor en los pacientes leucémicos cuando la cuenta era menor del nivel antes mencionado (9). En individuos con trombocitopenia por defectos de producción, hay una relación inversa entre el tiempo de sangrado y la cuenta de plaquetas; en defectos de la función plaquetaria, el tiempo está desproporcionalmente prolongado y en trombocitopenias con incremento en el recambio plaquetarios, puede encontrarse normal (10, 11). No obstante, un tiempo de sangrado de dos veces el límite superior no es indicación de transfusión a menos que coexistan condiciones que interfieran con

la hemostasis; en ocasiones pacientes con trombocitopenia originada por secuestro esplénico pueden requerir una terapia transfusional más intensa que aquellos con hipoplasia medular (12).

TRANSFUSION MASIVA: La trombocitopenia dilucional de pacientes que reciben múltiples transfusiones puede originar sangrado microvascular, pero la mayoría de los que reciben el rápido reemplazo de uno o dos volúmenes de sangre no tiene sangrado por trombocitopenia, por lo que las plaquetas deberán administrarse solo por sangrado clínicamente anormal. Se recomienda que en cirugías con alto riesgo de sangrado y reposición de volumen con glóbulos rojos, soluciones cristaloides, etc; se debe disponer de plaquetas para utilizarlas en caso necesario.

CIRUGIA CARDIACA: Estudios controlados que analizan la pérdida de sangre postoperatorio no han demostrado correlación entre las cuentas de plaquetas y sangrado posterior a cortocircuito cardiopulmonar; no se ha encontrado beneficio en administrar plaquetas en forma profiláctica (12).

TRANSFUSION PROFILACTICA: Se debe considerar tanto en pacientes trombocitopénicos como en pacientes con defectos en la función plaquetaria quienes requieren cirugía o ha sufrido trauma grave. Además, la transfusión profiláctica se debe considerar en pacientes con trombocitopenia grave, rápidamente reversible, durante periodos de riesgos hemorrágicos, en los que se incluyen

los siguientes diagnósticos: trombocitopenia aguda inducida por drogas, leucemia aguda tanto en el momento de su diagnóstico como al recibir quimioterapia, trasplante de médula ósea. Los datos clínicos sobre los que se basan estas recomendaciones son principalmente anecdóticos o de trabajos retrospectivos ya que existen pocos estudios prospectivos que hayan valorado la eficacia de la transfusión profiláctica de plaquetas. Solo dos estudios han comparado en forma prospectiva la transfusión profiláctica con la terapéutica. En ambos estudios, un grupo de pacientes recibió transfusión profiláctica cuando sus plaquetas eran menores de $20 \times 10^9 /L$ y un segundo grupo las recibió sólo cuando presentó sangrado que incluía la piel, membranas mucosas o epistaxis (13, 14). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tanto en el número de paquetes de glóbulos rojos transfundidos, como en las muertes secundarias a sangrado; sin embargo, el grupo profiláctico requirió dos veces más de transfusiones de plaquetas, con los mismos resultados que el grupo de transfusión terapéutica; más aún, la mortalidad no fue diferente entre ambos grupos. Estos estudios enfatizaron que el uso profiláctico no solo es más costoso, por aumentar el número de transfusiones, sino que el costo beneficio no lo justifica; sin embargo, la profilaxis parece eficaz cuando se transfunden pacientes con deficiencia en la producción y cuando sus cifras de plaquetas son menores de $5 \times 10^9 /L$, requiriendo buena

justificación clínica para utilizarlas con cuentas entre $5 - 10 \times 10^9 /L$ (14).

Existen pocos estudios que indiquen la dosis de plaquetas requeridas para prevenir el sangrado. En un grupo de niños leucémicos se administró 0.03 - 0.06 unidades por libra de peso, sin encontrarse diferencia significativa en las frecuencias de sangrados, a pesar de demostrar que los niños que recibían pequeñas cantidades no tenían incrementos en la cuenta de plaquetas (15). Murphy (1) recomendó que los pacientes con trombocitopenia deberían recibir 3 a 4 unidades /m² tres veces por semana; se han recomendado otras dosis, basados en que un concentrado plaquetario de donador aleatorio incrementa la cuenta plaquetaria entre $5 - 10 \times 10^9 /L$.

Las plaquetas deben transfundirse en infusión rápida sin utilizar filtros de microagregados que puedan también retener las plaquetas.

II. RECOLECCION: Las plaquetas se obtienen principalmente de dos fuentes. En la primera, una unidad de sangre total recolectada con cualquiera de las soluciones anticoagulantes-preservativas, se centrifugan a 1000g durante 9 minutos para separar el plasma rico en plaquetas y se concentra con una segunda centrifugación a 2350g por 20 minutos, removiendo posteriormente el plasma sobrenadante (35). Estas plaquetas se conocen como unidad de plaquetas de donador aleatorio y usualmente contienen de 3.5 a 6×10^{10} plaquetas por unidad (35).

La Asociación Americana de Bancos de Sangre requiere que 75% de las unidades contenga un mínimo de 5.5×10^{10} plaquetas (16, 17).

La cuidadosa atención a los detalles de la obtención deberá proporcionar cuando menos 6.5×10^{10} plaquetas por unidad (18).

Estas plaquetas deberán suspenderse en un volúmen suficiente de plasma, generalmente 50 ml, para mantener un pH igual o mayor a 6 durante el periodo de almacenamiento, el cual se debe hacer con agitación continua, a temperatura entre 20 - 24 grados centígrados y durante un periodo no mayor de 5 días en bolsas de plástico con capacidad para intercambiar gases a través de su superficie.

El otro método para obtención de plaquetas es por plaquetoféresis de un solo donador (19), mediante un separador automático en línea que las va depositando en una bolsa de recolección mientras que los eritrocitos y el plasma se regresan al donador. Existen varios tipos de equipos de aféresis que tienen variaciones mínimas en el número de plaquetas obtenidas por volúmen de sangre procesada, el tiempo de donador requerido para el procedimiento y el número de leucocitos contaminantes; sin embargo, el producto final generalmente equivale a cuando menos 6 - 8 unidades de concentrados plaquetarios (20). En busca de mayor recuperación de las plaquetas transfundidas, Herzig y cols. eliminaron (21) eritrocitos y leucocitos y obtuvieron mejores resultados con la ventaja adicional de que también se disminuía la posibilidad de aloinmunización comparado con los

concentrados que mantuvieron las células contaminantes. Kilary (22), en una serie de 212 productos, recomendó un método para separar leucocitos y eritrocitos con una centrifugación suave, teniendo recuperación de 89% de las plaquetas, eliminando 97% de los leucocitos y disminuyendo el hematocrito de 11% a menos de 1% en las bolsas de concentrados. Aunque existe poca información sobre la viabilidad y función de plaquetas obtenidas por aféresis, comparado con lo reportado como estándar para los concentrados, los datos indican que las plaquetas obtenidas por este método son viables y funcionales, aplicadas después de la colección (23), aunque también se puede usar durante las primeras 24 horas de almacenamiento que siguen a su extracción.

III. COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS:

III.1 ESTADO REFRACTARIO: Se consideran estados refractarios los incrementos menores de $10 \times 10^9 / L$ una hora después de transfusión. Se calculan utilizando la fórmula de Schiffer (42):

$$ICC = \frac{(CpOT - CpRT) \times SC (m^2)}{NPT \times 10}$$

ICC= índice corregido de la cuenta plaquetaria

CpOT= cuenta postransfusión

CpRT= cuenta pretransfusión

SC= superficie corporal

NPT= número de plaquetas transfundidas

Estos incrementos ocurren en pacientes sin fiebre, CID o esplenomegalia. Los estados refractarios (42) son consecuencia de aloinmunización.

La incidencia de aloinmunización a plaquetas es variable; Kutti, en 1982, informó una serie de 19 pacientes leucémicos con 0 de aloinmunización, mientras que 6 de 32 pacientes reportados por Messerschmidt fueron refractarios, al igual que 20 de 65 (Holohan 1982) y 40 de 106 (Dutcher 1981). Mas aún, en una serie de Tejada, reportada en 1973, 7 de 9 fueron refractarios.

El estado refractario es debido al reconocimiento inmune de aloantígenos presentes en la membrana de células extrañas. El reconocimiento inmune de aloantígenos puede ocurrir por dos vías. Primero, las células presentadores de antígenos (CPA) del donador puede directamente activar las células T cooperadoras del receptor, conduciendo a la producción de anticuerpos por los linfocitos B del receptor. Para que la respuesta inmune ocurra la CPA debe expresar los antígenos HLA determinados tanto por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I como los de clase II; ser capaz de interactuar por contacto con las células de respuesta y liberar factores estimuladores de células T cooperadoras. La segunda vía de reconocimiento inmunológico incluye el procesamiento de antígenos incompatibles de las células del donador por los macrófagos del receptor. Este segundo proceso se considera mucho menos eficiente que el primero para activar el sistema inmune (44, 45).

Se han propuesto varios métodos para evitar o tratar el estado refractario: administración de criopreservados de plaquetas autólogas en pacientes leucémicos que están en remisión; transfusiones masivas de plaquetas a pacientes refractarios con sangrado, en un intento de saturar los anticuerpos plaquetarios circulantes; sin embargo, grandes cantidades administradas pueden ocasionar sobrecarga de volumen. El uso de donadores HLA seleccionados es lo indicado; desafortunadamente, si el donador es familiar o miembro de una comunidad de donadores por aféresis, aproximadamente en 20 a 40% de los individuos HLA compatibles, no se obtendrán buenos incrementos plaquetarios (24), lo que sugiere la existencia de otros factores además de la aloinmunización. Se ha estimado que entre 15 y 60% de los pacientes aloinmunizados pueden perder sus anticuerpos con el tiempo, a pesar de continuar con transfusión de plaquetas (25, 26). Interesantemente, esta pérdida de anticuerpos se ha observado en pacientes inmunizados por transfusiones durante quimioterapia, más que en pacientes con inmunización primaria ocurrida durante embarazo o transfusión incidental (25).

Debido a que el reconocimiento de aloantígenos requiere de la expresión de antígenos HLA clase I y II como ocurre en los leucocitos, mientras que las plaquetas sólo expresan los clase I, se ha investigado el uso de productos pobres en leucocitos. Estudios tempranos efectuados en ratas y ratones (aunque son especies diferentes), (6), han mostrado que las plaquetas depletadas de leucocitos no se asocian con la inducción de

aloanticuerpos. Los estudios efectuados en humanos (6, 16) han tenido resultados contradictorios probablemente por el pequeño número de pacientes, y por diferentes criterios para clasificar a un paciente aloinmunizado; además con las técnicas disponibles para leucodepleción como el uso de filtros, no se depletan completamente para demostrar los efectos benéficos como los conseguidos en animales.

III.2 ALOINMUNIZACION A GLOBULOS ROJOS: se debe a la contaminación de los concentrados plaquetarios por eritrocitos y se han reportado reacciones hemolíticas por anticuerpos en el plasma del donador (27). En mujeres Rh (-) en edad fértil se recomienda, sin son transfundidas con productos Rh (+), se administren anticuerpos anti-D después de la transfusión.

III.3 FIEBRE: Ocurre inmediatamente o después de horas de la transfusión y es por aloanticuerpos a leucocitos presentes en el concentrado plaquetario. Su aparición es más frecuente con plaquetas obtenidas por plaquetoféresis. La centrifugación adicional de la preparación plaquetaria puede disminuir esta complicación (21).

IV. TRANSFUSION PROFILACTICA DE PLAQUETAS: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

IV.1 OBJETIVO

Evaluar en forma prospectiva la utilidad de la transfusión de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis, para reducir la morbimortalidad secundaria a trombocitopenia en pacientes hemato-oncológicos.

IV.2 JUSTIFICACION

Los concentrados plaquetarios que se obtienen de donadores aleatorios tienen disponibilidad limitada por el número variable de donadores de cada día y con frecuencia la transfusión de plaquetas no se hace o es subóptima. La transfusión de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis sólo requiere de un donador y el número de plaquetas que se obtienen es mayor.

MATERIAL Y METODOS

DONADORES: En todos los casos se empleó un donador familiar en línea indirecta o no relacionado en casos de trasplante de médula ósea potencial. La selección se hizo con los criterios de la Secretaría de Salud: peso, edad, antecedentes de uso de

estimulantes o psicofármacos, enfermedades previas o en el momento de la donación, embarazo o uso de antibióticos. Aunque el uso de antiinflamatorios no esteroideos no se considera en otros bancos de sangre en la selección de donadores, la inhibición de la actividad plaquetaria que producen fue motivo de exclusión de nuestro programa.

En todos se efectuó: pruebas de compatibilidad pretransfusionales para grupos ABO y Rh; antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo al virus de la inmunodeficiencia adquirida, V.D.R.L. y en fechas recientes, en casos seleccionados para trasplante de médula ósea, anticuerpos a citomegalovirus.

PACIENTES: Se incluyeron pacientes en programas de trasplante de médula ósea (THO) o quimioterapia de inducción de la remisión de leucemias agudas, de abril de 1990 a octubre de 1991.

Los criterios de inclusión fueron: trombocitopenia $< 20 \times 10^9$ por litro con o sin sangrado; trombocitopenia $< 50 \times 10^9$ /L con sangrado o en quienes, con esta cifra, fueran sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos o quirúrgicos. Se excluyeron enfermos con púrpura trombocitopénica autoinmune.

Al tiempo de ingreso del paciente se solicitaron donadores ambulatorios para emplear en caso necesario. La indicación de transfusión se valoró con una muestra para cuantificación de plaquetas, que se procuró tener diariamente a las 8:00 am.

En los casos incluidos se realizó una historia clínica

detallada y se buscó con especial interés la presencia de esplenomegalia. En vista que la fiebre es uno de los factores más importantes que disminuyen la eficacia de la transfusión de plaquetas, se separaron los casos en aquéllos sin fiebre al ingreso y durante la internación (grupo A, GA) y aquéllos que la presentaron en algún momento de su evolución (grupo B, GB). Para valorar la eficacia de la transfusión plaquetaria se midieron los siguientes parámetros: 1) Hemostasia, que fue el parámetro más importante; definida como la detención clínica del sangrado; 2) Incremento, determinado por la diferencia entre cifras plaquetarias pretransfusión y 18 horas postransfusión (determinadas con autoanализador Coulter S Plus STKR); 3) Consumo, evaluado indirectamente por el número de procedimientos; como criterio de comparación entre los dos grupos, se valoró el tiempo a la producción autóloga de plaquetas.

METODO DE PLAQUETOFERESIS: se utilizó un equipo de separación celular intermitente (Haemonetics 30-S. Baintree MA) con la técnica de 2 brazos de Tullis-Linch (21). Se extrajo la sangre de la vía aferente a velocidad de 60 - 80 ml por minuto y se mezcló inmediatamente con una solución anticoagulante compuesta de ACD-A con relación sangre total: anticoagulante de 8:1. La colección iniciaba cuando la banda de plaquetas empezaba a expandirse y se prolongaba de 60 a 90 segundos dentro del nivel de glóbulos rojos, con objeto de aumentar el rendimiento. Al final del periodo de colección de colección, la sangre en la

campana y bolsa de plasma eran impulsados a la bolsa de retorno para reinfusión por otra vena. Este proceso generalmente se repetía por 6 a 8 ciclos.

ANALISIS ESTADISTICA: Se efectuaron las pruebas U de Mann Withney y exacta de Fisher para muestras no paramétricas, por no ajustarse a los parámetro de normalidad y tener una muestra pequeña.

IV.4 RESULTADOS

En el periodo de abril de 1990 a Octubre de 1991 se incluyeron 48 pacientes; de éstos se excluyeron 4 por haber muerto dentro de las primeras 18 horas del primer procedimiento de plaquetoféresis; dos individuos con leucemia aguda linfoblástica y dos con leucemia aguda mieloblástica.

Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla 1. Sólo 7 pacientes fueron incluidos en el grupo A y el resto (n= 37) en el grupo B.

El incremento de plaquetas fue significativamente mayor ($p= 0.0005$) en los pacientes del GA, de acuerdo a diferencias encontradas en cuentas pre y postransfusión (GA 58, 140 /ul vs GB 30,900 /ul), con recuperación a las 18 horas, mayor en los pacientes que se mantuvieron sin fiebre (mediana de 77,000 /ul) contra los que la tuvieron (mediana de 55,000 /ul) (tabla 2).

La mediana de procedimientos efectuados fue de 2 para el grupo A y de 4 para el grupo B, manteniendo durante mas tiempo, un número suficiente de plaquetas circulantes para lograr la hemostasia los pacientes del grupo A que los del grupo B (mediana de 7 vs 4 días respectivamente $p= 0.025$).

Los días a la recuperación autóloga de plaquetas tuvieron una mediana de 19 para los pacientes sin fiebre y de 30 ($p= 0.0018$) para los que cursaron con fiebre (tabla 3).

En 4 pacientes fue mínima la hemorragia; en otro fué causa de la muerte (sistema nervioso central). Trece fallecieron por procesos infecciosos. Los 14 muertos eran del grupo B (tabla 4).

El producto final contuvo un promedio de $4.7 \pm 1.3 \times 10^{11}$ plaquetas por bolsa.

IV.5 COMENTARIO

El empleo de transfusiones plaquetarias para tratar hemorragias por trombocitopenia es un hecho establecido desde hace tiempo; sin embargo, la transfusión se limitaba sólo al manejo de hemorragias graves. Los avances técnicos actuales permiten que la transfusión profiláctica de plaquetas se indique con objeto de evitar morbilidad e incluso la muerte de los enfermos. La práctica de la transfusión profiláctica de plaquetas derivó de estudios realizados en niños con leucemia aguda linfoblástica (28) en donde se recomendó cuando las cifras eran menores de $20 \times 10^9 / L$; con ello se logró disminuir las complicaciones hemorrágicas.

En el presente estudio se encontró que la transfusión profiláctica de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis disminuyó el número de episodios de sangrado aún cuando los pacientes fueran sometidos a procedimientos invasivos; igualmente disminuyó la mortalidad por sangrado secundario a trombocitopenia ya que sólo un paciente de los 44 (2.3%), falleció por esta causa. La muerte por hemorragia representó 7.1 % de las causas de fallecimiento.

Sin embargo, no fue posible demostrar que la profilaxis, si la plaquetopenia es menor de $20 \times 10^9 / L$, es capaz de disminuir los episodios de sangrado grave. Se ha mencionado que 79.5% de los

pacientes con plaquetas entre 10 y $20 \times 10^9 /L$ cursan aproximadamente 95% de los días de trombocitopenia sin sangrado y 17% de estos pacientes sólo con sangrado mínimo (11); más aún, no se ha reportado sangrado fatal si los pacientes se transfunden sólo si las plaquetas son menos de $10 \times 10^9 /L$ (29). Nuestra practica mostró ser útil en el manejo de trombocitopenia del adulto ya que aparentemente disminuyó la frecuencia de sangrados graves.

Los datos obtenidos concuerdan con los reportados en la literatura, ya que en pacientes con fiebre y procesos infecciosos el incremento y la recuperación fueron menores y el consumo de plaquetas valorado por el número de procedimientos efectuados fue mayor (sin embargo, el costo que representa el llevar a cabo una sesión de plaquetoféresis está muy por encima del presupuesto del tipo de pacientes que se tratan en este Instituto por lo que su disponibilidad no es comparable a las plaquetas de donador aleatorio). Una gran ventaja del uso de plaquetoféresis es la disminución en el número de donadores a los cuales el receptor se encuentra expuesto, lo que reduce el riesgo de infecciones transmitidas como son hepatitis B, VIH, sífilis entre otras. Y aunque teóricamente posible, no existen estudios prospectivos que indiquen la frecuencia de estas infecciones en los receptores; además, este método puede disminuir el riesgo de hepatitis C, si la búsqueda de seronegativos se lleva a cabo en forma rutinaria en el estudio de donadores.

Una segunda consideración sobre la superioridad de las plaquetas recolectadas de un sólo donador, es la mayor función, incremento y viabilidad de las plaquetas como se ha demostrado en otros estudios (23, 30). Sin embargo, una limitación mayor es que no pueden ser almacenadas por más de 24 horas.

Quizá la razón más importante para utilizar plaquetas de un sólo donador será el disminuir o retardar el desarrollo de aloinmunización a plaquetas. El utilizar a donadores compatibles es un método de costo elevado en nuestro medio y aunque hay estudios que mencionan esta ventaja (31), es difícil hacer esta interpretación, debido al pequeño número de observaciones y a la población tan heterogénea estudiada.

Ya que los concentrados de donador aleatorio dependen del número de donadores que se presentan por día, la disponibilidad de las plaquetas obtenidas por plaquetoféresis es mayor pues dependen de la presencia de una sola persona, lo que da mayores ventajas, principalmente para disminuir los riesgos de sangrados graves (por ejemplo en sistema nervioso central) en los pacientes que se someten a programas de trasplante de médula ósea o de inducción de la remisión de leucemia aguda.

Ninguno de los pacientes en nuestro estudio presentó reacciones transfusionales. Será necesario estudiar la frecuencia de aloinmunización en los receptores de plaquetoféresis y en aquellos que por motivos económicos se manejan sólo con transfusiones de donador aleatorio.

Es importante, además, comparar el incremento y recuperación de las cuentas plaquetarias de los pacientes transfundidos con concentrados plaquetarios con los datos encontrados en aquellos pacientes sometidos a transfusión de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis; sin embargo, es poco viable la realización de un estudio de este tipo ya que se requeriría un número suficiente de concentrados plaquetarios diarios. Además, la transfusión con concentrados no sería, en todas las ocasiones, el mismo día de su obtención; esto agregaría otra variable a analizar y obligaría a mejorar la calidad de las cuentas plaquetarias reportadas por el laboratorio de urgencias, ya que se considera que para valorar el incremento, es mejor la medición 1 a 2 horas después (17) de la transfusión. Similares resultados pueden obtenerse si se utiliza la cuenta plaquetaria de 10 minutos después de la transfusión (32). El seguimiento de ambos grupos en la búsqueda del desarrollo del estado de portador o de enfermedades transmitidas por transfusión es otra situación que debe estudiarse en el futuro. También debe valorarse prospectivamente la utilidad de la transfusión profiláctica de plaquetas versus la transfusión terapéutica, ya que no existen en la actualidad estudios de este tipo que lo demuestren.

El demostrar lo mencionado anteriormente justificaría el implementar la política de transfusión profiláctica de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis en todos los pacientes que se encuentren dentro del grupo de inclusión en el presente estudio.

IV.6 CONCLUSIONES

- 1.- La transfusión profiláctica de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis es un método efectivo para disminuir el sangrado grave. Sólo 1 de los 44 pacientes falleció por hemorragia.
- 2.- Los pacientes sin fiebre tuvieron incrementos y recuperaciones de las cuentas de plaquetas a las 18 horas mayores que los que cursaron febriles.
- 3.- La circulación de las plaquetas transfundidas en los pacientes del GA fue más duradera por lo que la frecuencia y número de procedimientos fueron menores que en los del GB.
- 4.- La recuperación autóloga de plaquetas requirió de más días en los en los pacientes del GB comparados con los del GA.

TABLA I

TRANSFUSION PROFILACTICA DE PLAQUETAS:

NUMERO DE PACIENTES:	44	
MEDIAHA DE EDAD EN AÑOS:	31 (16-62)	
SEXO (M/F)	26/18 (1.4:1)	
DIAGNOSTICO:	LAM	24
	LAL	10
	AA	8
	MM	2

LAM: Leucemia aguda mieloblástica

LAL: Leucemia aguda linfoblástica

AA : Anemia aplástica

MM : Mieloma múltiple

TABLA 2

9

CUANTA PLAQUETARIA (X 10 /L)

GRUPO	NUMERO	CUENTA PRETRANSFUSION (MEDIANA)	CUENTA * POSTTRANSFUSION (MEDIANA)	INCREMENTO (PROMEDIO)
A	7	15 - 34 (18)	59 - 113 (77)	36 - 97 (58.14)
B	37	6 - 50 (23)	5 - 334 (55)	-19 1 322 (30.90)

* 18 HORAS

p = 0.0005

TABLA 3

TRANSFUSION PROFILACTICA DE PLAQUETAS

	GRUPO A	GRUPO B	p
	MEDIANA (RANGO)		
NUMERO DE PROCEDIMIENTOS	2 (1 - 8)	4 (1 - 14)	.04
DIAS QUE MANTIENEN NIVELES > A 20,000 u/l POSTRANSFUSION Y/O NO REQUIEREN TRANSFUSION	7 (6 - 8)	4 (1 - 6)	.025
DIAS A LA RECUPERACION DE LA PRODUCCION AUTOLOGA	19 (8 - 43)	30 (21 - 69)	.0018

TABLA 4

GRUPO	SUPERVIVENCIA (%)	MORTALIDAD (%)	CAUSA DE LA MUERTE (n)
A	7 (100)	0 (0)	
B	23 (62)	14 (38)	INFECCION 13 HEMORRAGIA 1
TOTAL	30 (68)	14 (32)	

REFERENCIAS:

1. Kelton JG, Blajchman MA: Platelet transfusion. CMAJ 1979; 121: 1353-1358.
2. Duke WW: The relation of blood platelets to hemorrhagic disease: description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of 3 cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion. JAMA 1910; 55: 1185-1192.
3. Hirsh E, Gardner FH: The transfusion of human blood platelets with a note on the transfusion of granulocytes. J Lab Clin Med 1952; 39: 556-569.
4. Horsh GM, Bodey GP, Nies BA: Causes of death in acute leukemia JAMA 1965; 193: 105-109.
5. Graw RG, Herzig GP, Perry S: Normal granulocyte transfusion: treatment of gram-negative bacterial septicemia. N Engl J Med 1972; 287: 367-371.
6. Slichter S: Platelet transfusion therapy. Hemato/Oncol Clinics of North Am 1990; 4: 291-311.
7. Bishop JF, McGrath K, et al: Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusion. Blood 1988; 71: 383-387.
8. Tarnower A, Clark D: Blood component therapy. Postgraduate Med 1989; 86: 48-65.

9. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N: The quantitative relation between count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266 905-909.
10. Harker LA, Slichter SJ: The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *N Engl J Med*. 1972; 287: 155-159.
11. The bleeding time (E): *Lancet* 1972; 2: 579-580.
12. Platelet transfusion therapy -Consensus Conference: *JAMA* 1987; 257: 1777-1780.
13. Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A: Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci* 1986 ;291: 147-151.
14. Solomon J, Bofenkamp T et al: Platelet prophylaxis in acute nonlymphocytic leukemia. *Lancet* 1970; 1: 267.
15. Roy AJ, Jaffe N, Djerassi I: Prophylactic platelet transfusion in children with acute leukemia: a dose response study. *Transfusion* 1973; 13: 203-290.
16. Huestis DW: *Practical Blood Transfusion*, 4th ed. Little Brown and Company. 1988; 291-347.
17. American Association of Blood Banks: *Standards for blood banks and transfusion services*. 14th ed; 1991.
18. Slichter SJ, Harker LA: Preparation and storage of platelet concentrates. I. Factors influencing the harvest of viable platelets from whole blood. II. Storage variables influencing platelet viability and function. *Br J Haematol* 1976; 34: 395-403.

19. Wieckowicz M: Single donor platelet transfusion - scientific, legal and ethical considerations. *Transfusion* 1976; 16: 193-199.
20. Mintz PD: Comparison of plateletpheresis with two continuous-flow cell separators using identical donors. *Transfusion* 1985; 25: 330-338.
21. Herzig RH, Herzig GP, Bull MI: Correction of poor platelet transfusion response with leukocyte-poor HLA-matches platelet concentrates. *Blood* 1975; 46: 743-750.
22. Kilarity T, Kakaiya RM, Cable RG: Removal by centrifugation apheresis platelets. *Transfusion* 1984; 24: 303-310.
23. Slichter SJ: Efficacy of platelets collected by semi-continuous flow centrifugation (Haemonetics Model 30). *Br J Haematol* 1978; 38: 131-140.
24. Duquesnoy RJ, Filip DJ, Rodey GE: Successful transfusion of platelets "Mismatched" for HLA antigens to alloimmunized thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1977; 2: 219-226.
25. McGrath K, Wolf M, Bishop J: Transient platelet and HLA antibody formation in multi-transfused patients with malignancy. *Br J Haematol* 1988; 68: 345-350.
26. Murphy MF, Metcalfe P, Ord J: Disappearance of HLA and platelet-specific antibodies in acute leukemia patients alloimmunized by transfusion. *Br J Haematol* 1987; 65: 255-261.
27. Zoes C, Dube VE, Miller HJ: Anti-A1 in plasma of platelet concentrates causing a hemolytic reaction. *Transfusion* 1977; 17: 29-37.

28. Roy AJ, Jaffe N, Djerassi I: Prophylactic platelet transfusions in children with acute leukemia: a dose response study. *Transfusion* 1973; 13: 283-290.
29. Gaydos AL, Freireich EJ, Mantel N: The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266: 905-909.
30. Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH: A comparasion of platelets prepared by the Haemonetics Model 30 and multiunit bag plateletpheresis. *Transfusion* 1979; 19: 778-781.
31. Schiffer CA, Schiffer SJ: Platelet transfusion from single donors (Sounding board), *N Engl J Med* 1982; 307: 245-248.
32. O'Connell B, Lee EJ, Schiffer CA: The value of 10-minute postransfusion platelet counts. *Transfusion* 1988; 28: 66-73.
33. Robinson EA: Single donor granulocytes and platelets. *Clin Hemat* 1984; 13: 185-216.
34. Aviles A, Conte G, Sinco A, Ambriz R, Pizzuto J: Tratamiento de la leucemia aguda mielobástica con la combinación de adriamicina y arabinócido de citosina. *Rev Med IMSS (Mex)* 1982; 621-625.
35. Hurtado R: Preparación y transfusión de concentrados plaquetarios. Efecto del almacenamiento a temperatura ambiente. Tesis Postgrado 1980.
36. McGovern JJ: Platelet transfusion in paediatrics. *N Engl J Med* 1957; 256: 922-927.
37. Baldine M, Costea N, Dameshek W: The viability of stored human platelets. *Blood* 1960; 16: 1669-1692.

38. Aster RH, Jandl JH: Platelet sequestration in man. I. Methods. *J Clin Inv* 1964; 43: 843-855.
39. Cash JD: Platelet transfusion therapy. *Clin Hemat* 1972; 1: 395-411.
40. Mourad N: A simple method for obtaining platelet concentrates free of aggregates. *Transfusion* 1968; 8: 48-56.
41. Tullis JL: Plateletpheresis: description of a new technique. *Transfusion* 1968; 8: 154-164.
42. Hurtado R: Transfusionsanguinea. En *Tratado de Medicina Interna*. Misael Uribe. 1a. ed. 1988; pg 1526-1539. Ed Panamericana.
43. Menitova JE, Aster RH: Transfusion of platelets and plasma products. *Clin Hemat* 1983; 12: 239-266.
44. Batcheloe JR, Welsh KI, Burgos H: Transplantation antigens per se are poor immunogens within a species. *Nature* 1978; 273: 54-56
45. Brubaker DB, Romine M: Relationship of HLA and platelet-reactive antibodies in alloimmunized patients refractory to platelet therapy. *Am J Hematol* 1987; 26: 341-352.
46. Schiffer CA, Dutcher JP, Aisner J: A randomized trial of leukocyte-depleted platelet transfusion to modify alloimmunization in patients with leukemia. *Blood* 1983; 62: 815-820.