



Uso clínico del plasma y derivados plasmáticos

Rogelio Paredes Aguilera*

Resumen

Las indicaciones de PFC son limitadas y específicas: es un recurso que no debe utilizarse indiscriminadamente. Los defectos de coagulación específicos deben tratarse con factor hemoderivado o recombinante y no con PFC. El PFC no está indicado como expansor plasmático. El PFC no debe utilizarse como profilaxis o para tratar de corregir pruebas de coagulación anormales si el paciente no presenta manifestaciones de sangrado activo. Hacen falta más estudios prospectivos aleatorizados para valorar la utilidad del PFC en diversas situaciones clínicas. Es necesario contar con nuevos métodos menos costosos para la eliminación de patógenos potenciales. Se requiere un mayor conocimiento de las interacciones complejas entre endotelio vascular, proteínas de la coagulación, citocinas proinflamatorias y sistema fibrinolítico para una mejor comprensión del mecanismo de la hemostasia.

Palabras clave: Plasma, uso de sangre.

Abstract

Plasma and plasma fractions have specific, limited indications and should not be used indiscriminately. Specific coagulation defects should be treated with specific plasma fractions, not FFP. FFP is not indicated for volume replacement. FFP and cryoprecipitate should not be used for prophylaxis or for abnormal coagulations test in the absence of bleeding. Large-scale, prospective, randomized trials are needed to clarify the efficacy of plasma and plasma products in many clinical settings. An inexpensive means of pathogen elimination is needed. Expanded knowledge of the interactions between coagulation factors and the endothelial cell surface will help focus future clinical research.

Key words: Plasma, use of blood.

El plasma fresco congelado (PFC) se recolecta de dos maneras: por centrifugación de sangre total o por plasmaféresis. El volumen de PFC recolectado es variable y oscila entre 150 y 400 mL. Una vez recolectado, el plasma se congela rápidamente a -18 o hasta -30 °C en las primeras 8 h y se almacena a esta temperatura.

Los anticoagulantes se describen en la etiqueta del producto y contienen proporciones variables de citrato trisódico, ácido cítrico, monofosfato sódico, dextrosa y probablemente adenina.

El plasma se encuentra disponible en varias formas, dependiendo de cómo fue procesado y almacenado el producto original. El PFC

* Jefe del Servicio de Banco de Sangre. Instituto Nacional de Pediatría.

contiene proteínas plasmáticas y factores de coagulación. El plasma congelado 24 h después de la flebotomía (PF24) se refiere al plasma que ha sido separado y almacenado a -18°C o una temperatura menor en las primeras 24 h de la recolección de la sangre total. El PFC reanalizado es el mismo producto que ha sido almacenado por 112 días hasta que el donador ha sido analizado nuevamente y todos los exámenes requeridos para considerarlo un producto seguro han resultado negativos. Este periodo de cuarentena es importante porque contribuye a eliminar el riesgo de transmisión viral por parte de los donadores, que podrían haber estado en el periodo de ventana de una infección, cuando se procesó inicialmente la muestra. El plasma descongelado es el PFC que ha sido recolectado y preparado en un sistema cerrado, descongelado a $30\text{-}37^{\circ}\text{C}$ y almacenado a una temperatura de $1\text{-}6^{\circ}\text{C}$ hasta por cinco días. El plasma líquido es aquel que es separado de unidades caducadas de sangre total en los cinco días siguientes y se refrigera a $1\text{-}6^{\circ}\text{C}$.¹ El PFC y el PF24 son los productos utilizados con más frecuencia y los niveles de los factores de coagulación obtenidos a partir de sangre total o por plasmaféresis son prácticamente equivalentes en lo que se refiere a actividad hemostática y lo mismo puede decirse del PFC y el PF24, a pesar de que se ha demostrado una reducción leve en los niveles de factores de la coagulación lábiles (FV y FVIII) en el PF24, condición que no interfiere con su actividad hemostática.^{2,3} La reducción de leucocitos antes del almacenamiento puede mejorar los niveles de factores de coagulación.⁴

El PFC y el PF24 contienen niveles casi normales de la mayoría de las proteínas del plasma, incluyendo factores de coagulación y anticoagulantes naturales, proteínas de fase aguda, inmunoglobulinas y albúmina, aunque los niveles pueden encontrarse disminuidos en forma leve por la solución anticoagulante de citrato. El PFC, una vez descongelado, debe

utilizarse inmediatamente, ya que su eficacia desde el punto de vista hemostático depende de la cantidad de factores de coagulación presentes y a pesar de que puede almacenarse a temperatura del refrigerador hasta por 24 h y a $1\text{-}6^{\circ}\text{C}$ hasta por cinco días, se ha documentado un descenso paulatino de los niveles de FV y FVIII. Por definición, cada mililitro de plasma sin diluir contiene una unidad internacional del factor de coagulación señalado. Una unidad aceptable debe contener por lo menos 70 UI/mL de F VIII.

Riesgo

Los componentes plasmáticos derivados de sangre total presentan esencialmente el mismo riesgo de transmisión de enfermedad que los concentrados de eritrocitos y plaquetas. Sin embargo, el riesgo se incrementa cuando los productos se procesan a partir de un fondo común (pool) de plasma proveniente de múltiples donadores (300 a 5,000 donadores). Debido a estas dificultades y a la inhabilidad para realizar pruebas de escrutinio de todos los patógenos potenciales (priones asociados con nuevas variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob), se han investigado nuevos métodos para reducir la capacidad infectante de las unidades de plasma.⁵

A partir de la década de 1980 se observó un renovado interés por prevenir el riesgo de enfermedad transmitida por transfusión de productos sanguíneos, lo que favoreció el desarrollo y producción de productos sanguíneos seguros. El plasma inactivado de patógenos puede producirse por diversos métodos, incluyendo filtración, pasteurización, adición de un sensibilizador de luz (azul de metileno y luz; MB-FFP) y tratamiento con solvente-detergente (SD-FFP).^{6,7} La pasteurización (10 h a 60°C) mata virus encapsulados y no encapsulados, mientras que el proceso con solvente detergente remueve sólo los últimos. Tanto la pasteurización como el tratamiento con

solvente detergente se llevan a cabo a partir de un fondo común (pool) de plasma proveniente de múltiples donadores.⁸

Todavía es motivo de controversia el efecto que estos procedimientos ocasionan en la recuperación de las proteínas y los factores de coagulación plasmáticos. Algunos autores reportaron que no observaron reducción en los niveles de fibrinógeno, FV, FVII y FVIII en PFC tratado con SD (SD-FFP) cuando se le comparó con PFC, mientras que otros señalaron reducciones en varios factores de coagulación e inhibidores plasmáticos.^{9,10} Wieding y colaboradores encontraron que el proceso de inactivación de patógenos redujo los factores de coagulación aproximadamente entre 5 y 20%. El PFC tratado con SD redujo la proteína S y la α -2-antiplasmina aproximadamente en un 40%,¹¹ y otros autores reportaron reducciones significativas en los niveles del FV (31%), FVIII (28%) y proteína S (50%),¹² mientras que el tratamiento con MB produjo una alteración foto-oxidativa significativa en la molécula de fibrinógeno provocando un trastorno de la polimerización de la fibrina.¹¹ Suontaka y colaboradores demostraron que el tratamiento con MB y luz roja afectó la fase de polimerización y gelación de la fibrina, produciendo una estructura del gel de fibrina más compacta, la que, no obstante, no tuvo efecto en la estabilización del coágulo de fibrina o en la fibrinólisis.¹³ Otros autores compararon la evolución y los niveles de los factores de coagulación post-transfusión en pacientes tratados con PFC o con PFC-SD y no encontraron diferencias clínicas significativas.¹

No obstante que el empleo de PF tratado con SD añade cierto grado de seguridad, la mayoría de los autores piensan que es muy pequeño para justificar los costos adicionales de producción del compuesto. Cuando se compara con PFC, una unidad de PFC-SD produce un beneficio neto de 35 minutos en la expectativa de calidad de vida a un costo aproximado de 19 dólares. Cuando se extrapolan estos datos a

los 2.2 millones de unidades de plasma transfundidos anualmente en los EUA, el PFC-SD produjo una ganancia de 147 años en la expectativa de calidad de vida a un costo de 42.5 millones de dólares, por lo que se concluyó de acuerdo al análisis de costo-beneficio, que en la actualidad no se justifica el uso indiscriminado de PFC-SD.¹⁴

Pruebas de coagulación de escrutinio anormales y coagulopatía clínica

Dado el papel que desempeñan los resultados de las pruebas de coagulación de escrutinio en la toma de decisiones para transfundir PF, es conveniente revisar las limitaciones de estas pruebas. Muchos clínicos visualizan la coagulación como un proceso conducido por la vía intrínseca (desencadenado por una superficie de contacto con carga negativa) o por la vía extrínseca (desencadenado por factor tisular). Pero in vivo actualmente se acepta que la fase de inicio de la coagulación se desarrolla a partir de la vía extrínseca (dependiente del complejo factor tisular-FVIIa) y la fase de propagación a través de factores de coagulación de la vía intrínseca (complejo diez-asa y protrombinasa). El TTPa y el TP fueron desarrollados para investigar deficiencias de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes de sangrado, al proveer un método para evaluar la generación de trombina a través de la formación de fibrina. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica todavía es motivo de debate, debido a que los resultados de las pruebas dependen tanto de los reactivos utilizados, de los controles de calidad de los laboratorios y de los procedimientos, y pueden encontrarse fuera de los valores de referencia por un número de razones no asociado con riesgo de sangrado, incluyendo la variación normal observada en algunos individuos o por presencia de un anticoagulante lúpico. Por

otra parte, las pruebas de coagulación varían en sensibilidad cuando nos enfrentamos a niveles reducidos de factores de coagulación. Por ejemplo, el TTPa puede estar prolongado de manera significativa en casos con pequeñas reducciones en los niveles de factores de coagulación de la vía intrínseca. En cambio, el TP es sensible a deficiencias leves de múltiples factores de coagulación, como se observa frecuentemente en práctica clínica.¹⁵

En una revisión sistemática, realizada por Segal y Dzik, se evaluó la correlación entre pruebas de coagulación convencionales alteradas y el riesgo de sangrado. Se evaluaron todas las publicaciones relevantes que describían algún tipo de sangrado, en pacientes que presentaban anomalías en las pruebas de coagulación previas a procedimientos invasivos. Su análisis se enfocó en un ensayo clínico controlado (de biopsias hepáticas) y en 24 estudios observacionales (de los cuales aproximadamente la mitad tenían un grupo control) y que cubrían un amplio margen de procedimientos. Los hallazgos de los estudios publicados no aportaron evidencia en el sentido de que un TP/INR alterado sea capaz de predecir riesgo de sangrado en los pacientes.¹⁶ Otro estudio retrospectivo reciente (no aleatorizado) tampoco aportó evidencia de una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas en una serie de pacientes a quienes se les colocó un catéter venoso central previo a cirugía cardíaca, pese a estar anticoagulados con heparina.¹⁷ Otro autor (Ewe) reportó un tiempo de sangrado hepático en pacientes sometidos a biopsia hepática laparoscópica y no encontró correlación entre el tiempo de sangrado y otras variables que incluían pruebas de coagulación y recuento de plaquetas.¹⁸

Dado que el mecanismo de la hemostasia depende de una interrelación compleja entre endotelio vascular, plaquetas, otras células inflamatorias, fibrinólisis, factores de coagulación e inhibidores, no es de extrañar que la anomalía de un solo componente —pruebas de coagulación de escrutinio— no pueda ser

utilizado como un marcador sensible del riesgo de sangrado en los pacientes.¹⁵

Indicaciones de PFC

1. Deficiencia única de factores de la coagulación, si no hay en existencia factores individuales seguros disponibles
2. Deficiencia de múltiples factores de la coagulación con sangrado grave en CID
3. PTT
4. Neutralización del efecto de la warfarina
5. Sangrado quirúrgico y hemostasis
6. Enfermedad hemorrágica del recién nacido
7. Neonatos con coagulopatía, riesgo de sangrado y la necesidad de un procedimiento quirúrgico
8. Activación del Ag T eritrocitario en recién nacidos

Contraindicaciones de PFC

1. La corrección sostenida de las pruebas de coagulación en enfermedad hepática o CID
2. Expansor de volumen
3. Prevención de la hemorragia en recién nacidos prematuros
4. Exanguino, transfusión parcial por policitemia/hiperviscosidad
5. Pacientes con daño hepático crónico que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos menores
6. Como aporte de Igs
Como aporte nutricional
Para corrección de hipoproteïnemia
Como coadyuvante en pacientes sépticos
Para reposición de factores de la coagulación en deficiencias hereditarias
7. Para corrección del efecto anticoagulante de la heparina
8. Tiempos de coagulación alargados en ausencia de sangrado
9. Pacientes con quemaduras

Referencias

1. Spence RK. Clinical use of plasma and plasma fractions. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2006; 19: 83-96.
2. Kakaiya RM, Morse EE, Panek S. Labile coagulation factors in thawed fresh frozen plasma prepared by two methods. *Vox Sang* 1984; 46: 44-46.
3. Novis DA, Renner S, Friedberg RC et al. Quality indicators of fresh frozen plasma and platelet utilization. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 527-532.
4. Solheim BG, Flesland O, Brosstad F et al. Improved preservation of coagulation factors after pre-storage leukocyte depletion of whole blood. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 133-139.
5. Hoots WK, Abrams C, Tankersley D. The food and drug administration's perspective on plasma safety. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 20-26.
6. Williamson LM, Allain JP. Virally inactivated fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1995; 69: 159-165.
7. Fischer G, Hoots WK, Abrams C. Viral reduction techniques: types and purpose. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 27-39.
8. Hilfenhaus J, Groner A, Novak T, Weiner T. Analysis of human plasma products: Polymerase chain reaction does not discriminate between live and inactivated viruses. *Transfusion* 1997; 37: 935-940.
9. Beek H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1998; 74: 219-223.
10. Hellstern P, Haubelt H. Manufacture and composition of fresh frozen plasma and Virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002; 107: 53-58.
11. Wieding JU, Hellstern P, Kohler M. Inactivation of viruses in fresh frozen plasma. *Ann Hematol* 1993; 67: 259-266.
12. Doyle S, O'Brien P, Murphy K et al. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. *Blood Coag Fibrinolysis* 2003; 14: 283-287.
13. Suontaka AM, Blomback M, Chapman J. Changes in functional activities of plasma fibrinogen after treatment with methylene blue and red light. *Transfusion* 2003; 43: 568-575.
14. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. Safety and cost-effectiveness of solvent/detergent-treated plasma. In search of a zero-risk blood supply. *JAMA* 1994; 272: 1210-1214.
15. Standworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *American Society of Hematology. Education Program book* 2007: 179-186.
16. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-1425.
17. Peterson GA. Does systematic anticoagulation increase the risk of internal jugular vein cannulation? (letter) *Anesthesiology* 1991; 75: 1124.
18. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 388-393.

Correspondencia:

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Instituto Nacional de Pediatría

Insurgentes Sur 3700 C

Correo electrónico: rapa3852@yahoo.com