

---

# GCIAMT

*Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional*



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA  
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO  
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**SOLUCIONES ADITIVAS PARA PLAQUETAS**

**PROFESOR INVITADO: LUIS LARREA. Jefe de Servicio de  
Procesamiento en el Centro de la Transfusión de la Comunidad  
Valenciana – España. [larrea\\_lui@gva.es](mailto:larrea_lui@gva.es)**

## SOLUCIONES ADITIVAS PARA PLAQUETAS

1.	INTRODUCCIÓN .....	3
2.	SOLUCIONES DE CONSERVACIÓN DISPONIBLES Y SU COMPOSICIÓN .....	3
3.	INCONVENIENTES Y VENTAJAS POTENCIALES DE LA UTILIZACIÓN DE PAS .....	6
	a) VENTAJAS POTENCIALES.....	6
	b) INCONVENIENTES POTENCIALES.....	6
	I. ELABORACIÓN .....	6
	II. CALIDAD Y FUNCIONALIDAD DE LAS PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS.....	6
4.	APLICACIONES ESPECÍFICAS DE LAS SOLUCIONES PAS .....	7
	a) Prolongación de la caducidad .....	7
	b) Mitigar las lesiones causadas por los procesos de inactivación de patógenos.....	7
	c) Mitigar las lesiones del almacenamiento a baja temperatura (en frío) .....	7
5.	RESULTADOS CLÍNICOS .....	8
	a) Incrementos de recuento corregidos ( <i>Corrected Count Increments</i> ; CCI), sangrado.....	8
	b) Reacciones transfusionales.....	9
	I. Reacciones alérgicas y febriles no hemolíticas (RFNH).....	9
	II. Reducción de reacciones hemolíticas ABO .....	9
	c) TRALI.....	9
	d) Sepsis.....	10
6.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS .....	10
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	11

## 1. INTRODUCCIÓN

La idea del almacenamiento de las plaquetas en un medio artificial sin plasma surgió en la década de los años 50(1). Las soluciones aditivas de plaquetas (en inglés, *Platelet additive solutions*: PAS) son medios nutrientes cristaloides utilizados en lugar de plasma para el almacenamiento de plaquetas. El uso de PAS como sustituto del plasma tiene una serie de beneficios, tanto para la calidad de los concentrados de plaquetas como para los pacientes (2).

Las soluciones aditivas de plaquetas (PAS) se empezaron a desarrollar activamente en la década de los años 80 para tener la menor cantidad de plasma posible en un concentrado de plaquetas, porque se sospechaba que el plasma contenía enzimas dañinas responsables de la lesión de almacenamiento de las plaquetas. Además, las soluciones PAS se utilizaron para proporcionar una capacidad tampón extra, en un momento en que los concentrados de plaquetas derivados del plasma rico en plaquetas (PRP) se almacenaban en pequeños contenedores de almacenamiento impermeables a los gases (3).

## 2. SOLUCIONES DE CONSERVACIÓN DISPONIBLES Y SU COMPOSICIÓN

Los primeros desarrollos de soluciones artificiales para el almacenamiento de plaquetas se llevaron a cabo en los años 50 con la solución salina de Tulli (acetato y gelatina) o soluciones salinas tamponadas con fosfato con algo de plasma almacenados a 4°C. En el año 85, el grupo de Rock *et al*, almacenó plaquetas derivadas de PRP en un medio de Tyrode modificado con 15% de plasma residual con resultados *in vitro* comparables a las plaquetas almacenadas sólo en plasma a los tres días de almacenamiento. Posteriormente, Adams *et al*, estudiaron el almacenamiento a los 5 días en un medio con Plasma-Lyte A más citrato y dextrosa. Un año más tarde Holme *et al*, analizaron diversas soluciones con glucosa y bicarbonato. Sin embargo, la presencia de glucosa se asoció con problemas de caramelización con la esterilización con calor a pH neutro o alcalino, lo que requería que la solución con glucosa fuera de pH ácido (1). La composición de la solución PAS ha ido evolucionando para minimizar la lesión de almacenamiento conservando mejor la estructura y la función de las plaquetas (ver Tabla 1).

El Plasma-Lyte es una solución salina simple sin citrato, es una mezcla de cloruro sódico, gluconato y acetato (Tabla 1), aquí, el papel del gluconato es de *buffer* (4). El uso de soluciones sin citrato se abandonó porque se objetivó un rendimiento plaquetar disminuido y una mayor activación de la plaqueta comparado con aquellas soluciones que contenían citrato (5).

La plaqueta puede obtener su energía a través de dos vías metabólicas: el 85% procede del ciclo del ácido tricarbóxico y el 15% de la glicólisis anaerobia. Los sustratos principales son los ácidos grasos libres del plasma, si disminuye la cantidad de plasma, disminuye la disponibilidad de ácidos grasos y aumenta la glicólisis anaerobia provocando un cúmulo de láctico y una disminución del pH y, por lo tanto, un daño en la plaqueta (5). El acetato de sodio estabiliza el pH y, junto con la glucosa es un sustrato para el metabolismo aerobio (ciclo del ácido tricarbóxico) formando bicarbonato y reduciendo la acidificación (6). El aumento de producción de lactato asociado a las altas concentraciones de citrato puede ser neutralizado con la adición de acetato (1,5).

La solución PAS B es la más simple, ya que, tan sólo contiene cloruro sódico, acetato y citrato sódico (Tabla 1). El citrato proviene tanto del anticoagulante de la extracción como de la solución PAS y se incluye principalmente para evitar la activación de la coagulación. Por otro lado, el citrato y el magnesio pueden modificar el flujo de potasio a través de la membrana plaquetaria. El citrato también induce a las plaquetas a un estado de aumento capacidad de respuesta a algunos agentes activadores de plaquetas como ADP (6). Tras diversos estudios se llegó a la conclusión de que los altos niveles de citrato evitaban la activación plaquetaria, la agregación espontánea y el recuento bajo de plaquetas (5). Por debajo de una concentración de citrato de 8mM se producen coágulos secundarios a la activación de la coagulación (5,6). Todas las soluciones PAS “modernas” menos el PAS F contienen citrato (Tabla 1).

Al añadir fosfato al PAS-II estabilizamos el pH, obtenemos el PAS-III (PAS C con la nueva nomenclatura; Tabla 1). El fosfato puede actuar de dos maneras: como *buffer* para evitar la

caída del pH y, estimulando la glicólisis plaquetar aumentando la producción de lactato (5). Estos dos efectos pueden neutralizarse el uno al otro (6). Sin embargo, los niveles más altos de ATP de las plaquetas en PAS C inducidos por el fosfato unido al hecho de que niveles altos de ATP se asocian con una mayor viabilidad hacen que el fosfato sea una de las piedras angulares de la composición de las soluciones PAS (6).

En la composición del PAS D (Composol) es de destacar la ausencia como tampón del fosfato, esta función la suple el gluconato sódico (5).

El PAS-IIIIM o PAS E a diferencia del PAS C (PAS-III) contiene potasio y magnesio (Tabla 1). La inclusión del magnesio y el potasio pueden mejorar la plaqueta ya que tienen un efecto inhibitorio de la activación y agregación plaquetar (6). Además, estudios iniciales comprobaron que esta solución podría disminuir la cantidad necesaria de plasma al 20% (1,7). El magnesio y el potasio disminuyen el consumo de glucosa durante el almacenamiento permitiendo que a final de la caducidad del producto, haya todavía suficiente glucosa aún con una proporción baja de plasma. Si comparamos las distintas soluciones, existe una clara diferencia en los parámetros de calidad *in vitro* entre la presencia y ausencia de potasio y magnesio, sin estos elementos hay un menor pH y mayor metabolismo de la glucosa y el lactato, una mayor expresión del CD62P y una mayor anexión de la anexina A5. En definitiva, existe una clara ventaja de la presencia del potasio y el magnesio en las soluciones PAS (7). La plaqueta de aféresis en PAS-F (acetato, potasio y magnesio) conserva de manera excelente las propiedades plaquetares hasta los 13 días de almacenamiento (3).

La glucosa no está incluida en las soluciones actuales (del PAS-A al PAS-F; Tabla 1). La glucosa generalmente se incluye en la fracción plasmática que está presente en los concentrados de plaquetas en una proporción variable, generalmente inferior al 35%. La presencia de glucosa es esencial durante todo el periodo de almacenamiento para el metabolismo de la plaqueta (6).

La inclusión de glucosa no es práctica por la dificultad implícita de la esterilización con vapor y la subsecuente caramelización, por ello se prefieren soluciones sin glucosa (8). La acidificación de la solución con glucosa evita la caramelización, pero el pH bajo altera las propiedades de las plaquetas (6,9).

Las soluciones nuevas/en desarrollo intentan disminuir la cantidad residual de plasma por debajo del 10% y, en general, contienen glucosa, bicarbonato, magnesio, magnesio y potasio, calcio además de los compuestos de las actuales soluciones PAS (citrato, acetato, fosfato, potasio y magnesio) (6). La solución M-sol es una solución PAS similar a una solución experimental descrita por Holmes *et al* en los años 80 que ha mostrado en algún estudio una calidad de la plaqueta superior a la suspendida en plasma (9). Algunos grupos han explorado la formulación de la solución con bicarbonato (tampón fisiológico de la sangre) y glucosa con una proporción 95% PAS y 5% plasma con resultados prometedores *in vitro* (10). Recientes estudios demuestran que son suficientes cantidades de plasma en torno al 10% en plaquetas suspendidas en solución PAS 5 dependiendo del plástico de almacenamiento (9).

La composición de M-sol y PAS-5 es similar con concentraciones comparables de cloruro sódico, citrato, glucosa, magnesio y calcio. Sus diferencias radican en la cantidad de cloruro potásico (el doble en el PAS-5), de bicarbonato sódico (4 veces más en M-sol), ausencia de ácido cítrico en PAS-5 y presencia de fosfato en PAS-5. Ambas soluciones utilizan niveles de plasma del 5% que mantienen las propiedades de las plaquetas durante 7 días. La eliminación del calcio y del fosfato del PAS-5 conlleva a la activación de p38 MAPK y al deterioro de los parámetros clave de almacenamiento de la plaqueta (10).

En las nuevas soluciones la glucosa sirve como fuente de carbono, obtención de energía y para el mantenimiento de niveles de ATP aceptables; el bicarbonato como tampón, si el contenido de plasma es inferior al 5%; el magnesio y el potasio reducen la activación y la glicólisis y el calcio ayuda al mantenimiento de los niveles ESC y de CD62 (6,7,10,11).

En la literatura existen diversos estudios que comparan las distintas soluciones comerciales existentes en el mercado; en el de Nguyen *et al* se contrastan PAS C y PAS E en plaquetas elaboradas manualmente o con métodos automáticos (12) en el de van de Meer *et al* se compara T-sol, Intersol, SSP+ y Composol (7). PAS D y el PAS E demostraron mejores parámetros de calidad que el resto (12).

Tabla 1. Soluciones aditivas de plaquetas, adaptado de Capocelli et al(1)(9)

Nombre ISBT 128 Nombre alternativo	PAS-A PAS-1 PAS I	PAS-B PAS-2 PAS-II SSP TSoI	PAS-C PAS-3 PAS-III Intersol	PAS-D Composol-PS	PAS-E PAS-5 PAS IIIM SSP+	PAS-F IsoplatePlasmalyteA	PASG M-Sol
NaCl (mM)	90	116	77	90	69	141	110
NaAcetato (mM)	27	30	30	27	30	27	15
NaCitrato (mM)	0	10	10	11	10	0	10
KCL (mM)	5	0	0	5	5	5	5
MgCl <sub>2</sub> (mM)	3	0	0	1.5	1.5	3	3
Fosfato (mM)	0	0	26	0	26	1	4
NaGluconato (mM)	23	0	0	23	0	23	0
Glucosa (mM)	0	0	0	0	0	0	30
Na <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub> (mM)	0	0	0	0	0	0	12

ISBT, International Society Blood Transfusio

### 3. INCONVENIENTES Y VENTAJAS POTENCIALES DE LA UTILIZACIÓN DE PAS

#### a) VENTAJAS POTENCIALES

Las soluciones PAS comercialmente disponibles permiten un contenido de plasma residual que varía entre un 30-40%, incluso se ha conseguido reducciones puntuales de plasma superiores. La reducción del plasma hasta estos valores presenta varias ventajas como la reducción de reacciones transfusionales (1,13) y otras entre las que se incluyen los siguientes:

- Aumento de la disponibilidad de plasma para otros usos (fraccionamiento industrial en derivados plasmáticos o transfusión) (1-3,13-18)
- Reducción de la frecuencia de reacciones alérgicas (15,16,18)
- Reducción de otras reacciones transfusionales adversas:
  - o Disminución de la sobrecarga de volumen (por una disminución del volumen de plasma) (20)
  - o Reducción de las reacciones febriles (15,16).
  - o Reducción de las reacciones hemolíticas ABO (12,14,17,18,20)
  - o Disminución de especificidades de anticuerpos anti-HLA y de los mediadores inflamatorios y, por lo tanto, de TRALI (17,18).
- Detección precoz de bacterias gracias a su menor formación de biofilms durante el almacenamiento que las plaquetas almacenadas en plasma (14,21-24).
- A lo largo del tiempo, otra de las razones que surgió fue la puesta en práctica de tecnologías de inactivación de patógenos que requerían que el CP se resuspendiera en solución PAS (24). Actualmente los procesos de inactivación se pueden llevar a cabo tanto en plaquetas suspendidas en plasma como en PAS.
- Mejora de las condiciones de almacenamiento de los CP.
- Reducción de costes (25).

La escasa incidencia de alguno de estos efectos adversos (TRALI y accidentes hemolíticos por incompatibilidad ABO menor) no permite ninguna evaluación del efecto beneficioso esperado, ni por estudios clínicos específicos, ni siquiera, por la comparación de frecuencias de aparición de estos efectos secundarios en el contexto de la hemovigilancia. Sin embargo, la reducción de los efectos adversos de tipo alérgico ha sido demostrada por estudios clínicos, así como por el análisis de datos de hemovigilancia (26).

#### b) INCONVENIENTES POTENCIALES

##### I. ELABORACIÓN

A pesar de las innumerables ventajas que proporciona la utilización de una solución PAS, también se han observado algunas desventajas asociadas a su uso. Estas soluciones tienen una densidad cercana al agua y, por lo tanto, menor que la del plasma, este hecho se traduce en una más difícil separación de la capa leucoplaquetar durante la elaboración del concentrado de plaquetas y un menor rendimiento en el producto final.

##### II. CALIDAD Y FUNCIONALIDAD DE LAS PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS

Una vez que las plaquetas se recolectan y almacenan en plasma o PAS, hay una disminución progresiva en la viabilidad y función celular con el tiempo, lo que se conoce como la lesión de almacenamiento de plaquetas. En función de la solución PAS que utilicemos la calidad de la plaqueta durante su almacenamiento puede verse disminuida. Si bien es verdad, las formulaciones más recientes no se ven afectadas por esta pérdida de calidad que ocurre con soluciones de desarrollo más antiguo.

La mayor lesión de almacenamiento puede conducir a una recirculación significativamente menos eficaz de las plaquetas transfundidas. Los resultados de los estudios clínicos son contradictorios en este sentido (CCI diferentes en algunos estudios y en otros no), aunque parece que no hay una reducción significativa en su eficacia basada en los resultados clínicos y en el sangrado (intervalos entre transfusiones y frecuencia de sangrado similares) (3).

Si juntamos un menor número de plaquetas en el producto final y una menor calidad de la plaqueta podríamos generar unos incrementos menores en el paciente, pero con las técnicas actuales de elaboración de plaquetas unidas a mejores soluciones, este hecho no suele ser un problema para la obtención de un producto óptimo.

Por último, un posible inconveniente sería el aumento de costes (ver más tarde) dado que habría que sumar al coste de la elaboración de la plaqueta el coste de la solución en sí y de un sellado estéril. Este coste desaparece si tenemos en cuenta que la solución PAS se utiliza para reemplazar un volumen igual de plasma que tendrá un uso alternativo y, con probable mayor aprovechamiento económico.

## 4. APLICACIONES ESPECÍFICAS DE LAS SOLUCIONES PAS

### a) Prolongación de la caducidad

La sustitución del plasma por soluciones PAS permite almacenar los concentrados de plaquetas en buenas condiciones de calidad y prolongar su vida media hasta 7-13 días en Plasma-lyte (7,27,28), 9 días en SSP+ (29) y 7 días en solución no comercial con dextrosa, potasio, magnesio, citrato, fosfato y acetato (30).

Se han desarrollado diferentes formulaciones de PAS optimizadas que intentan disminuir las lesiones causadas por el almacenamiento y disminuir el metabolismo plaquetar (lesión plaquetar), así se ha estudiado el efecto de diferentes soluciones (PASII, PAS-III, PAS-IIIM, y Composol) y su repercusión en la extensión del almacenamiento pudiendo mantener las características de calidad de la plaqueta entre 7 a 12 días (7).

### b) Mitigar las lesiones causadas por los procesos de inactivación de patógenos

Distintos estudios han demostrado que las soluciones PAS pueden prevenir alguno de los efectos inducidos por la inactivación de patógenos (24). Las tecnologías de reducción de patógenos activan la plaqueta y alteran su capacidad de almacenamiento (27). Las soluciones PAS se pueden utilizar para optimizar el almacenamiento de plaquetas tras la inactivación:

- El fosfato se añadió al PAS B para proporcionar una capacidad extra de tamponamiento durante la adición del amotosaleno (pH de 4 a 6) dando lugar al PAS C
- El PAS E fue capaz de disminuir los marcadores apoptóticos tras el tratamiento con riboflavina
- El PAS E tras tratamiento con riboflavina mantuvo la producción de lactato y, por lo tanto, el pH por encima de 6,8 (32).

Algunas soluciones PAS funcionan mejor que otras para el mantenimiento de ciertas propiedades *in vitro* tras la inactivación con riboflavina o con amotosaleno (32). En el caso de la riboflavina, la solución PAS E, puede, en parte disminuir el efecto de la inactivación (31,33) y según el estudio de Garban et al, la solución PAS C y posiblemente el amotosaleno podrían aumentar el riesgo del sangrado leve (26).

Se han descrito mejores resultados de almacenamiento en pools con SSP+ e inactivados con riboflavina que en plasma, además, en este mismo trabajo atribuye la pérdida de funcionalidad de los pools a partir del quinto día al tratamiento reductor de patógenos, no estando relacionado en ningún caso, con la solución aditiva empleada (31).

El estudio de Drawz et al, concluye que plaquetas de buffy-coat inactivadas con riboflavina en PAS-C o PAS-E muestran resultados transfusionales comparables a las plaquetas en plasma (34).

### c) Mitigar las lesiones del almacenamiento a baja temperatura (en frío)

Las soluciones PAS podrían jugar un papel en optimizar las condiciones del almacenamiento en frío de las plaquetas (35,36). El almacenamiento a 4°C enlentecería el metabolismo y las soluciones PAS ayudarían en las necesidades metabólicas dando lugar a un producto plaquetar de características funcionales superiores a las plaquetas control a temperatura ambiente (37).

Las plaquetas a 4°C en PAS mantienen recuentos adecuados, pH, niveles de lactato y respuesta a agonistas durante 15 días, lo que triplicaría su caducidad (38). En la clínica Mayo con

plaquetas conservadas en frío con caducidad de 3 días en situaciones de emergencia detectaron una alta tasa de agregados cercana a un 30% que pudieron evitar con las soluciones PAS (39). Este tipo de plaquetas se ha utilizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin efectos adversos asociados al tipo de plaqueta, mejor agregación y menor sangrado (40).

Se ha estudiado el comportamiento de plaquetas de aféresis en solución PAS y almacenadas en frío obtenidas con dos diferentes máquinas, los autores concluyen que las diferencias observadas no dependen de la solución PAS utilizada sino de la máquina o del tipo de plástico utilizado en la bolsa final (40). Por otra parte, y en conjunción con el tipo de solución PAS, ya hemos mencionado que se podría alargar la caducidad del producto. Así, Reddoch-Cardenas *et al*, tras un estudio con plaquetas de aféresis en T-PAS (PAS-E) observan que la plaqueta cumple con los parámetros de calidad estudiados a los 18 días (35,41) incluso hay grupos que han demostrado buenas capacidades funcionales en PAS E y 4°C a los 21 días (37,42). La adición de adenina, lidocaína y magnesio a una solución PAS (no especificada) mejoró los parámetros *in vitro* a los 15 días de caducidad (43).

## 5. RESULTADOS CLÍNICOS

### a) Incrementos de recuento corregidos (*Corrected Count Increments; CCI*), sangrado

Con las primeras soluciones las plaquetas almacenadas en soluciones PAS tenían menores incrementos, el PAS-II mostró un CCI inferior en un 20% respecto al almacenamiento con plasma (44). Azuma *et al*, en un estudio con 12 pacientes y almacenamiento de 1 día en solución M-sol, concluye que los CCI son satisfactorios a la hora y a las 24 horas sin que detectaran sangrado clínico evidente (45).

Tobian *et al* observaron con la utilización de PAS-C y plaquetas de aféresis una diferencia de un 24% del CCI en las primeras 4 horas respecto a las plaquetas en plasma y de un 19% a las 14 horas (15). La reformulación de PAS-B a PAS-C consiguió mejoras en este aspecto permitiendo alargar el almacenamiento de 5 a 7 días. Esta decisión se basó en un estudio aleatorizado con plaquetas procedentes de buffy-coat y almacenadas durante 7 días en plasma o en PAS-C, con una diferencia de CCI a la hora de un 9% y a las 24 horas de un 7%(46). Ninguno de estos estudios con CCI inferiores demostró una eficacia hemostática inferior de las plaquetas en soluciones PAS (44).

Snyder *et al*, demostraron que las plaquetas autólogas tratadas con amotosaleno y UVA y almacenadas durante 5 días tenían una peor supervivencia y recuperación comparadas con las plaquetas en PAS-III (47). En el estudio SPRINT (S-59 Platelet Recovery in Thrombocytopenia) los pacientes que recibieron plaquetas de aféresis inactivadas (en PASIII) tuvieron menores CCIs y más transfusiones de plaquetas que los que recibieron almacenadas en plasma sin inactivar (48). Sin embargo, estos pacientes habían recibido menos dosis de plaquetas debido a pérdidas durante el procesamiento y, cuando se compararon pacientes de los dos grupos que habían recibido dosis similares los CCI fueron similares al grupo control indicando que la diferencia del CCI fue por una diferencia de dosis (48). Los CCI en la primera hora y a las 24 horas así como los *scores* hemostáticos postransfusionales no fueron diferentes entre los pacientes que recibieron plaquetas procedentes de buffy-coats en plasma o en T-Sol del estudio EuroSPRITE (S-59 Platelet Recovery in Thrombocytopenia in Europe) (46). Un tercer estudio con pocos pacientes y plaquetas inactivadas (49) mostró una reducción en el límite de la eficacia transfusional (49). Ninguno de los tres estudios anteriormente citados mostró una peor eficacia hemostática.

En el estudio de Kerkhoff *et al*, sí que se observó una diferencia significativa en el CCI en la primera hora entre las plaquetas inactivadas (en PAS III) y las plaquetas en plasma, pero no una diferencia entre las plaquetas en plasma y en PAS III y sin inactivar, lo mismo ocurrió respecto al sangrado (40,50). Según los mismos autores, tras un análisis de regresión lineal, las plaquetas en PAS III inactivadas, deberían contener una media de  $2 \times 10^{11}$  extra de plaquetas (es decir 3 buffy coats más) para alcanzar un CCI comparable (40).



## b) Reacciones transfusionales

Ya hemos mencionado previamente, dentro de las diferentes ventajas, como una de ellas era la disminución de las reacciones transfusionales. En un trabajo preliminar de Azuma *et al*, se describe una bajada especialmente pronunciada de las reacciones (de 42% a 0,64%) que no se ha corroborado después en esa magnitud (45). Cohn *et al*, detecta un descenso de reacciones del 1,37% con plaquetas con plasma a 0,55% con plaquetas con PAS (16) que es corroborado por otros autores como van Hout (51). En este apartado comentaremos el descenso de las reacciones alérgicas, de la sobrecarga de volumen, de las reacciones febriles no hemolíticas y de las reacciones hemolíticas.

### I. Reacciones alérgicas y febriles no hemolíticas (RFNH)

Tobian *et al*, observaron un descenso de reacciones alérgicas con el uso de PAS C de 1,85% a 1,01% y Cohn *et al* de 0,82% a 0,29%(16) el estudio holandés y japonés también detectaron un descenso (52). Las reacciones febriles no hemolíticas disminuyeron también de 0,7% a 0,59% y de 0,5 a 0,17% para Tobian y Cohn respectivamente (25). La justificación de estos descensos es evidente; la eliminación de gran parte del plasma elimina citoquinas y proteínas que previenen el desarrollo de estas dos complicaciones. La disminución de las proteínas plasmáticas probablemente subyace a la baja incidencia de reacciones alérgicas y de RFNH con la transfusión de plaquetas en solución PAS.

### II. Reducción de reacciones hemolíticas ABO

Una reacción hemolítica puede suceder si el plasma contiene un alto título de anticuerpo, se transfunden grandes volúmenes de plasma o los receptores son niños pequeños o neonatos. La transfusión de plaquetas incompatibles puede dar lugar a reacciones hemolíticas graves, aunque de manera infrecuente, causando morbi-mortalidad. Existe una falta de consenso acerca de la definición de la cifra del título peligroso, así como una falta de estandarización de la técnica. El riesgo podría disminuir con la adopción de productos almacenados en soluciones PAS (52). Tras la adición de PAS se bajan los títulos de anti-A y anti-B lo que podría mejorar el manejo de los stocks hospitalarios (16,17,51,52). El riesgo es muy bajo estimándose en 1 de 9000 (0,01%) (45).

Algunas estrategias que podrían mitigar estas reacciones incluyen limitar la cantidad permitida de plasma incompatible (limitando el número de plaquetas incompatible o el volumen transfundido a un paciente en un periodo específico o limitando la cantidad de plasma de la unidad), establecer el título de isoaglutinina percibido como seguro y evitar ciertas combinaciones peligrosas (p.ej. plaquetas O a pacientes A) (48). La utilización de soluciones PAS reducen los títulos de isoaglutinina y posiblemente las reacciones hemolíticas (53).

## c) TRALI

Como ya se ha reseñado previamente debido a su escasa incidencia es difícil saber el impacto de la introducción del uso de las soluciones PAS en la frecuencia de TRALI. La infusión de componentes sanguíneos ricos en plasma con anticuerpos antileucocitarios es responsable de gran parte de los casos comunicados de TRALI desconociéndose la cantidad mínima de plasma que puede desencadenar esta complicación de la transfusión, aunque parece que cantidades cercanas a 10 mL de plasma podrían ser suficientes (54). El daño pulmonar agudo (TRALI) tiene como parte central de su patogénesis los anticuerpos anti-HLA que pueden estar presentes en el plasma de las plaquetas. Por lo tanto, una de las medidas de las que se beneficiarían los receptores sería la utilización de soluciones PAS para disminuir la cantidad de plasma presente en un producto plaquetar y por lo tanto disminuir la cantidad de anticuerpos posibles por unidad (54).

En distintos estudios el tamaño muestral fue muy pequeño para observar un efecto beneficioso de ciertas reacciones infrecuentes entre las que se encuentra no sólo el TRALI sino también el TACO.

#### d) Sepsis

La contaminación bacteriana de las plaquetas en PAS puede ser un motivo de preocupación (23). Hay pruebas que las plaquetas en soluciones PAS son más susceptibles a la contaminación bacteriana, ya que el plasma contiene proteínas bactericidas al eliminarlo podría haber un riesgo de sobrecrecimiento bacteriano. El proceso de autoesterilización sería más pronunciado en los productos con plasma (21,22). Por otra parte, el medio de almacenamiento influye en la dinámica de crecimiento bacteriano y por lo tanto, en la sensibilidad de las pruebas de detección de contaminación bacteriana (22,23). La fase de reposo se acorta si las plaquetas se almacenan en PAS mejorando, por lo tanto, la detección (22). *Serratia liquefaciens*, crece más rápidamente en PAS E que en plasma y en cambio, el crecimiento de *Staphylococcus epidermidis* permanece inalterado con respecto al tipo de almacenamiento (22). Las bacterias están presentes en mayor concentración en las plaquetas (tanto de aféresis como de buffy-coat) almacenadas en soluciones PAS lo que permite más facilidad para los métodos de detección (22). En un estudio del grupo holandés se observó que la transfusión de plaquetas almacenadas en PAS se asociaba con un incremento 4 veces superior de incidencia de infección bacteriana (22).

El desarrollo de nuevas estrategias para detectar o reducir la formación de biofilms (difíciles de detectar con los medios de laboratorio convencionales) durante el almacenamiento plaquetar debería disminuir el riesgo de infección bacteriana. El almacenamiento en soluciones PAS reduce la formación de biofilms y favorece el crecimiento lo que, a su vez, favorece la detección precoz de bacterias con los métodos actuales (22). Por lo tanto, el cuádruple incremento en el riesgo de infección bacteriana se podría explicar por un incremento en la capacidad de detección (55).

Distintos experimentos realizados con plaquetas inactivadas muestran que, la erradicación de las bacterias es más eficaz si la unidad sometida a reducción de patógenos está almacenada en solución PAS y no en plasma. Por todo lo anterior se debería añadir a la lista de potenciales ventajas del PAS la mejora en la detección bacteriana (22).

## 6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las soluciones PAS representan un avance significativo para la medicina transfusional permitiendo reducir el volumen de plasma de los productos plaquetares para la mejora de la seguridad transfusional y para permitir la estandarización de componentes. Se ha conseguido una excelente calidad de la plaqueta permitiendo almacenamientos de 7 días. No sólo se disminuyen las reacciones transfusionales y se alarga la caducidad, sino que además se puede emplear en nuevos productos plaquetares (como las plaquetas conservadas en frío o las plaquetas sometidas a diferentes procesos de reducción de patógenos). Es un área en continua evolución y las soluciones actualmente en uso (PAS E) serán reemplazadas por nuevas soluciones que permitan disminuir aún más la presencia de plasma residual, mejorar los resultados de laboratorio y clínicos y extender la caducidad y almacenamientos (a distinta temperatura) y tratamientos alternativos (reducción de patógenos de cualquier clase).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R. The new generation of platelet additive solution for storage at 22°C: Development and current experience. *Transfusion Medicine Reviews*. 2006;20(2):158–64.
2. van der Meer PF. PAS or plasma for storage of platelets? A concise review. Vol. 26, *Transfusion Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 339–42.
3. van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications. Vol. 45, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. S. Karger AG; 2018. p. 98–102.
4. Andreu G, Vasse J, Hervé F, Tardivel R, Semana G. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation. Avantages, inconvénients, et intérêt pour les patients. Vol. 14, *Transfusion Clinique et Biologique*. 2007. p. 100–6.
5. Getz TM, Turgeon A, Wagner SJ. Sodium citrate contributes to the platelet storage lesion. *Transfusion*. 2019 Jun 1;59(6):2103–12.
6. Gulliksson H. Platelet storage media. *Vox Sanguinis*. 2014 Oct 1;107(3):205–12.
7. van der Meer PF, Kerkhoffs JL, Curvers J, Scharenberg J, de Korte D, Brand A, et al. In vitro comparison of platelet storage in plasma and in four platelet additive solutions, and the effect of pathogen reduction: A proposal for an in vitro rating system. *Vox Sanguinis*. 2010;98(4):517–24.
8. Capocelli KE, Dumont LJ. Novel platelet storage conditions: Additive solutions, gas, and cold. Vol. 21, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 491–6.
9. Wagner SJ, Hapip CA, Turgeon A, Abel L, Kaelber N. Influence of apheresis collection device and container on the storage properties of platelets in 90% PAS-5/10% plasma. *Blood Transfusion*. 2019;17(3):210–6.
10. Skripchenko A, Turgeon A, Thompson-Montgomery D, Awatefe H, Wagner SJ. Value of calcium and phosphate in a bicarbonate-containing platelet additive solution with low plasma levels in maintaining key in vitro platelet storage parameters. *Transfusion*. 2017 Feb 1;57(2):349–56.
11. Wagner SJ, Skripchenko A, Myrup A, Thompson-Montgomery D, Awatefe H, Moroff G. Calcium is a key constituent for maintaining the in vitro properties of platelets suspended in the bicarbonate-containing additive solution M-sol with low plasma levels. *Transfusion*. 2010 May;50(5):1028–35.
12. Garraud O, Cognasse F, Laradi S, Hamzeh-Cognasse H, Peyrard T, Tissot JD, et al. How to mitigate the risk of inducing transfusion-associated adverse reactions. Vol. 25, *Transfusion Clinique et Biologique*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 262–8.

13. Nguyen KA, Chavarin P, Arthaud CA, Cognasse F, Garraud O. Do manual and automated processes with distinct additive solutions affect whole blood-derived platelet components differently? Vol. 11, *Blood Transfusion*. 2013. p. 152–3.
14. Andreu G, Vasse J, Hervé F, Tardivel R, Semana G. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation. Avantages, inconvénients, et intérêt pour les patients. Vol. 14, *Transfusion Clinique et Biologique*. 2007. p. 100–6.
15. Tobian AAR, Fuller AK, Uglich K, Tisch DJ, Borge PD, Benjamin RJ, et al. The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment (CME). *Transfusion*. 2014;54(6):1523–9.
16. Cohn CS, Stubbs J, Schwartz J, Francis R, Goss C, Cushing M, et al. A comparison of adverse reaction rates for PAS C versus plasma platelet units. *Transfusion*. 2014;54(8):1927–34.
17. Weisberg SP, Shaz BH, Tumer G, Silliman CC, Kelher MR, Cohn CS. PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. *Transfusion*. 2018 Apr 1;58(4):891–5.
18. Milford CEM, Reade CMC. Comprehensive review of platelet storage methods for use in the treatment of active hemorrhage. Vol. 56, *Transfusion*. Blackwell Publishing Inc.; 2016. p. S140–8.
19. Weisberg SP, Shaz BH, Tumer G, Silliman CC, Kelher MR, Cohn CS. PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. *Transfusion*. 2018 Apr 1;58(4):891–5.
20. Tynuv M, Flegel WA. Quality improvement with platelet additive solution for safer out-of-group platelet transfusions.
21. Greco CA, Zhang JG, Kalab M, Yi QL, Ramirez-Arcos SM, Gyongyossy-Issa MIC. Effect of platelet additive solution on bacterial dynamics and their influence on platelet quality in stored platelet concentrates. *Transfusion*. 2010;50(11):2344–52.
22. Yomtovian R, Jacobs MR. A prospective bonus of platelet storage additive solutions: A reduction in biofilm formation and improved bacterial detection during platelet storage. *Transfusion*. 2010 Nov;50(11):2295–300.
23. Kreuger AL, Middelburg RA, Kerkhoffs JLH, Schipperus MR, Wiersum-Osselton JC, van der Bom JG. Storage medium of platelet transfusions and the risk of transfusion-transmitted bacterial infections. *Transfusion*. 2017 Mar 1;57(3):657–60.
24. Galan AM, Lozano M, Molina P, Navalon F, Marschner S, Goodrich R, et al. Impact of pathogen reduction technology and storage in platelet additive solutions on platelet function. *Transfusion*. 2011 Apr;51(4):808–15.
25. Pagano MB, Katchatag BL, Khoobyari S, van Gerwen M, Sen N, Rebecca Haley N, et al. Evaluating safety and cost-effectiveness of platelets stored in additive solution (PAS-F) as a hemolysis risk mitigation strategy. *Transfusion*. 2019 Apr 1;59(4):1246–51.
26. Garban F, Guyard A, Labussière H, Bulabois CE, Marchand T, Mounier C, et al. Comparison of the hemostatic efficacy of pathogen-reduced platelets vs Untreated

- platelets in patients with thrombocytopenia and malignant hematologic diseases: A randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2018 Apr 1;4(4):468–75.
27. Slichter SJ, Corson J, Jones MK, Christoffel T, Pellham E, Lawrence Bailey S, et al. Exploratory studies of extended storage of apheresis platelets in a platelet additive solution (PAS) Key Points. 2014; Available from: [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org)
  28. van der Meer PF, Pietersz RNI, Reesink HW. Storage of platelets in additive solution for up to 12 days with maintenance of good in-vitro quality. Vol. 44. 2004.
  29. Hornsey VS, McColl K, Drummond O, McMillan L, Morrison A, Morrison L, et al. Extended storage of platelets in SSP+ platelet additive solution. *Vox Sanguinis*. 2006 Jul;91(1):41–6.
  30. Sweeney J, Kouttab N, Holme S, Kurtis J, Cheves T, Nelson E. Storage of platelet-rich plasma-derived platelet concentrate pools in plasma and additive solution. *Transfusion*. 2006 May;46(5):835–40.
  31. Ignatova AA, Karpova O v., Trakhtman PE, Rumiantsev SA, Panteleev MA. Functional characteristics and clinical effectiveness of platelet concentrates treated with riboflavin and ultraviolet light in plasma and in platelet additive solution. *Vox Sanguinis*. 2016 Apr 1;110(3):244–52.
  32. Picker SM, Tauszig ME, Gathof BS. Cell quality of apheresis-derived platelets treated with riboflavin-ultraviolet light after resuspension in platelet additive solution. *Transfusion*. 2012 Mar;52(3):510–6.
  33. van der Meer PF, Bontekoe IJ, Daal BB, de Korte D. Riboflavin and UV light treatment of platelets: A protective effect of platelet additive solution? *Transfusion*. 2015 Aug 1;55(8):1900–8.
  34. Drawz SM, Marschner S, Yañez M, García De Coca A, Feys HB, Deeren D, et al. Observational study of corrected count increments after transfusion of platelets treated with riboflavin pathogen reduction technology in additive solutions. *Transfusion*. 2015 Jul 1;55(7):1745–51.
  35. Reddoch-Cardenas KM, Bynum JA, Meledeo MA, Nair PM, Wu X, Darlington DN, et al. Cold-stored platelets: A product with function optimized for hemorrhage control. Vol. 58, *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier Ltd; 2019. p. 16–22.
  36. Reddoch-Cardenas KM, Montgomery RK, Lafleur CB, Peltier GC, Bynum JA, Cap AP. Cold storage of platelets in platelet additive solution: an in vitro comparison of two Food and Drug Administration–approved collection and storage systems. *Transfusion*. 2018 Jul 1;58(7):1682–8.
  37. Wood B, Johnson L, Hyland RA, Marks DC. Maximising platelet availability by delaying cold storage. *Vox Sanguinis*. 2018 Jul 1;113(5):403–11.
  38. Scorer T, Williams A, Reddoch-Cardenas K, Mumford A. Manufacturing variables and hemostatic function of cold-stored platelets: a systematic review of the literature. Vol. 59, *Transfusion*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 2722–32.
  39. Strandenes G, Kristoffersen E K, Bjerkvig C K FTK, Hervig T, Haaverstad R, Kvalheim V L, Cap A P, Lunde T F, Braathen H, Sivertsen J AT. Cold-stored Apheresis Platelets in

Treatment of Postoperative Bleeding in Cardiothoracic Surgery. In: *Transfusion*. Wiley-Blackwell; 2016. p. (S4):S29–020B.

40. Kerkhoffs JLH, van Putten WLJ, Novotny VMJ, te Boekhorst PAW, Schipperus MR, Zwaginga JJ, et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *British Journal of Haematology*. 2010 Jul;150(2):209–17.
41. Reddoch-Cardenas KM, Sharma U, Salgado CL, Montgomery RK, Cantu C, Cingoz N, et al. An in vitro pilot study of apheresis platelets collected on Trima Accel system and stored in T-PAS+ solution at refrigeration temperature (1-6°C). *Transfusion*. 2019 May 1;59(5):1789–98.
42. Braathen H, Sivertsen J, Lunde THF, Kristoffersen EK, Assmus J, Hervig TA, et al. In vitro quality and platelet function of cold and delayed cold storage of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution for 21 days. *Transfusion*. 2019;59(8):2652–61.
43. Bynum JA, Taylor AS, Peltier GC, McIntosh CS, Meledeo MA, Dobson GP, et al. Evaluation of adenosine, lidocaine and magnesium for enhancement of platelet function during storage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017 Apr 5;
44. McCullough J. Pathogen inactivation: A new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007 Dec;128(6):945–55.
45. Azuma H, Hirayama J, Akino M, Miura R, Kiyama Y, Imai K, et al. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*. 2009 Feb;49(2):214–8.
46. van Rhenen DJ, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Davis K, Flament J, et al. Therapeutic efficacy of pooled buffy-coat platelet components prepared and stored with a platelet additive solution.
47. Snyder E, Raife T, Lin L, Cimino G, Metzel P, Rheinschmidt M, et al. Recovery and life span of 111indium-radiolabeled platelets treated with pathogen inactivation with amotosalen HCl (S-59) and ultraviolet a light. *Transfusion*. 2004 Dec;44(12):1732–40.
48. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: The SPRINT trial. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1534–41.
49. Janetzko K, Cazenave JP, Klüter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion*. 2005;45(9):1443–52.
50. Kerkhoffs JLH, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3210–5.
51. van Hout FMA, van der Meer PF, Wiersum-Osselton JC, Middelburg RA, Schipperus MR, van der Bom JG, et al. Transfusion reactions after transfusion of platelets stored in PAS-B, PAS-C, or plasma: a nationwide comparison. *Transfusion*. 2018 Apr 1;58(4):1021–7.

52. Surowiecka M, Zantek N, Morgan S, Cohn CS, Dangerfield R. Anti-A and anti-B titers in group O platelet units are reduced in PAS C versus conventional plasma units. Vol. 54, *Transfusion*. 2014. p. 255–6.
53. Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: Strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010 Feb;42(1):83–8.
54. Win N, Chapman CE, Bowles KM, Green A, Bradley S, Edmondson D, et al. How much residual plasma may cause TRALI? *Transfusion Medicine*. 2008 Oct;18(5):276–80.
55. Dumont LJ, Wood TA, Housman M, Herschel L, Brantigan B, Heber C, et al. Bacterial growth kinetics in ACD-A apheresis platelets: Comparison of plasma and PAS III storage. *Transfusion*. 2011 May;51(5):1079–85.