

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: BIOL. ANA CLAUDIA PERÓN

“PLAQUETAS ALMACENADAS EN FRÍO”

PROFESOR INVITADO: DR LUIS ROBERTO LARREA GONZÁLEZ

Médico especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital La Paz Valencia. Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia - España. larrea_lui@gva.es

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de plaquetas almacenadas en frío (*cold-stored platelets*, CSP) ha resurgido como una importante alternativa en medicina transfusional, especialmente para pacientes con hemorragia activa, como en cirugía cardíaca y trauma. Desde la década de 1960 hasta mediados de la década de 1980, las CSPs eran un componente estándar para realizar transfusiones de plaquetas, antes de ser reemplazadas por las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente (*room-stored platelets*, RSP), que tenían una mayor supervivencia *in vivo* (1,2). Sin embargo, las RSPs conllevan un mayor riesgo de contaminación bacteriana, lo que puede ser causa de sepsis y muerte, y pueden no ser efectivas en la función hemostática rápida *in vivo*. El almacenamiento en frío ofrecería como potencial ventaja la disminución del crecimiento bacteriano en los productos de plaquetas (3).

Las CSPs se almacenan a 1-6°C permitiendo una mayor vida útil (hasta 14 días, aprobado por la FDA en EE. UU. para pacientes con sangrado activo) en comparación con las RSPs, que se limitan a 5-7 días por mayor riesgo de infección y deterioro funcional (4-7).

Las investigaciones realizadas por múltiples laboratorios en los últimos años han renovado el interés en las CSPs. Este tipo de plaquetas se agregan mejor *in vitro* formando coágulos más fuertes y preservando mejor la función mitocondrial que las RSPs. Por lo tanto, las CSPs muestran superioridad hemostática en modelos preclínicos y estudios iniciales en humanos, con mejor adhesión y agregación bajo condiciones fisiológicas, lo que las hace preferibles en situaciones de sangrado agudo (8). Sin embargo, presentan una menor supervivencia circulante tras la transfusión, lo que limita su uso en profilaxis de trombocitopenia crónica, donde se requiere una recuperación y duración prolongada de las plaquetas transfundidas (4,9,10). Además, la refrigeración de las plaquetas a menudo inhibe la secreción de citocinas y puede contribuir a disminuir las reacciones febriles asociadas a la transfusión de citocinas. Por otro lado, las RSPs tienen un mayor recuento de plaquetas, propiedades de recuperación/supervivencia bien conservadas y una reducción en la actividad de formación de agregados durante su almacenamiento en comparación con las CSPs cuando ambas se almacenan en plasma al 100% (3).

En 2023, la *Food and Drug Administration* (FDA) emitió una guía que permite el almacenamiento de CSP hasta 14 días específicamente para el tratamiento de pacientes

con hemorragia activa, en situaciones donde las plaquetas convencionales almacenadas a temperatura ambiente no están disponibles o su uso no es práctico (4,5,11,12). Esta aprobación responde a la evidencia de que las CSPs presentan ventajas logísticas y menor riesgo de contaminación bacteriana, aunque, como ya hemos comentado, su supervivencia *in vivo* es menor comparada con las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente.

La indicación aprobada es para el manejo de sangrado activo, no para profilaxis en trombocitopenia, y la extensión del almacenamiento hasta 14 días se considera únicamente bajo determinadas circunstancias clínicas (5,11). No se ha establecido un régimen de dosificación específico diferente al de las transfusiones estándar de plaquetas, y la decisión de uso debe basarse en la disponibilidad y la urgencia clínica. Para mayor detalle, diversos artículos explican su implementación y el marco regulatorio de esta aprobación, así como datos sobre la eficacia y seguridad de las CSP en este contexto (4,5,11).

En cuanto a su perfil de seguridad, las CSPs disminuyen el riesgo de infecciones transmitidas por transfusión y facilitan la logística en hospitales rurales o situaciones de emergencia, donde la disponibilidad de plaquetas frescas puede ser limitada (4,7,13). Estudios recientes también exploran estrategias para mitigar el daño por almacenamiento en frío, como la inhibición de la proteína con acción GTPasa denominada en inglés *Ras homolog gene family, member A* (RhoA) o la quelación de calcio, que podrían mejorar la viabilidad y función de las CSP (14,15).

2. MÉTODOS DE ALMACENAMIENTO

Desde hace décadas, el método estándar para el almacenamiento de los concentrados de plaquetas ha sido la temperatura ambiente, RSPs, almacenadas a 20-24°C con agitación continua, lo cual permite mantener su viabilidad y funcionalidad *in vivo* durante un máximo de 5 a 7 días (16). Esta modalidad ha sido considerada el *gold standard* debido a su buena recuperación funcional *in vivo* y a su eficacia clínica en entornos estables (17). Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes, tanto desde el punto de vista logístico como sanitario. El principal inconveniente es el alto riesgo de contaminación bacteriana, favorecido por la temperatura de almacenamiento (18). A ello se suma la necesidad de mantener agitación continua mediante equipamiento específico, lo que dificulta su transporte y almacenamiento en zonas con recursos limitados, además, en estas

condiciones de almacenamiento, su vida útil limitada genera un riesgo de desabastecimiento y un elevado porcentaje de unidades caducadas antes de su uso, especialmente en centros con baja rotación (11). Estas restricciones logísticas y sanitarias limitan su disponibilidad en situaciones críticas y en zonas sin acceso a bancos de sangre.

Ante estas limitaciones, ha resurgido el interés por las CSPs que se conservan a 1-10 °C sin necesidad de agitación, y cuya vida útil puede extenderse hasta 14 días (19). El perfil logístico más flexible de las CSPs permite su uso en entornos con infraestructura limitada, como ambulancias, quirófanos aislados, zonas de combate o programas de transfusión fuera del hospital.

Dentro del almacenamiento en frío, se han descrito dos estrategias principales:

Early cold storage (almacenamiento precoz en frío), donde las plaquetas se refrigeran inmediatamente tras su obtención

Delayed cold storage (almacenamiento demorado en frío), que implica una primera fase de conservación a temperatura ambiente, seguido de almacenamiento en frío cuando la fecha de caducidad esté próxima (20). El almacenamiento demorado se emplea con el ánimo de minimizar las pérdidas materiales y costes

La FDA aprobó inicialmente una variación para CSPs de 3 días sin agitación en 2015; sin embargo, este corto período de almacenamiento provocaba altas tasas de caducidad, junto con un aumento en la formación de coágulos en las unidades de CSPs conservadas en plasma, lo que condujo a frecuentes descartes de productos. Se demostró que el problema de agregación se reducía con el almacenamiento en solución aditiva de plaquetas (PAS), posteriormente, se amplió el almacenamiento hasta por 14 (11). En la Figura 1 podemos ver la comparación entre los dos métodos de almacenamiento.

Figura 1. Comparación de los dos métodos de almacenamiento de plaquetas



“tradicional”

temperatura ambiente (20-24°C) con agitación constante.

Vida útil típica: **5-7 días**.

Riesgo mayor de contaminación bacteriana debido a temperatura cálida.

Requiere recursos logísticos complejos



en frío: ¿Qué es?

Almacenamiento a **2-6°C** en lugar de temperatura ambiente.

No requiere agitación.

Técnica tradicionalmente evitada porque las plaquetas almacenadas en frío se activan y eliminan más rápido en circulación

Reemergente por ventajas clínicas y logísticas.

3. CAMBIOS ESTRUCTURALES

Las CSPs presentan cambios estructurales, bioquímicos y funcionales distintivos respecto a las RSPs, especialmente relevantes en el contexto de hemorragia activa (4,11).

Estructuralmente, las CSPs muestran mayor activación de receptores de membrana y reorganización del citoesqueleto, lo que favorece la adhesión y agregación bajo condiciones de flujo fisiológico. Se observa formación de trombos más densos y fibrinas más entrecruzadas, con mayor elasticidad y resistencia del coágulo (21,22). El almacenamiento en frío induce alteraciones en la distribución de glicoproteínas como GPIIb y en la organización de microdominios lipídicos, lo que puede acelerar su eliminación post-transfusión pero potencia la función hemostática inmediata (14,23).

Bioquímicamente, las CSPs mantienen mejor el metabolismo energético, con preservación de la función mitocondrial y menor consumo de glucosa, además de una activación de vías metabólicas como la taurina y purinas, asociadas a mejor capacidad hemostática (13,24).

Funcionalmente, las CSPs conservan la capacidad de agregación, generación de trombina y retracción del coágulo hasta durante 14-21 días, superando a las RSPs en la formación de trombos bajo condiciones de sangrado agudo (5,21, 24-26).

Podemos decir que los cambios estructurales y bioquímicos potenciarían la hemostasia inmediata, aunque con menor incremento plaquetario postransfusional y menor supervivencia circulante en comparación con las RSPs.

4. POBLACIÓN DE PACIENTES DIANA

Los principales grupos de pacientes que requieren la transfusión de CSPs en la práctica clínica son aquellos con hemorragia activa, donde la recuperación rápida de la función hemostática es prioritaria sobre la supervivencia prolongada de las plaquetas transfundidas. Estos grupos incluyen:

- Pacientes politraumatizados graves y hemorragia masiva, donde las plaquetas frías han demostrado superioridad hemostática y mayor resistencia a la fibrinólisis, además de ventajas logísticas para su uso en entornos prehospitalarios y rurales (27,28).
- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca u otras cirugías mayores con sangrado significativo, en los que la necesidad de una hemostasia inmediata es crítica y las plaquetas frías ofrecen mejor función adhesiva y agregante bajo condiciones de flujo fisiológico (6,13).
- Pacientes en protocolos de transfusión masiva (por ejemplo, en el contexto de hemorragia obstétrica o gastrointestinal aguda), donde la disponibilidad y la seguridad microbiológica de las plaquetas frías son especialmente relevantes (28,29).

5. VENTAJAS LOGÍSTICAS Y MICROBIOLÓGICAS

Respecto a infecciones bacterianas, la literatura demuestra que el almacenamiento en frío reduce significativamente el riesgo de contaminación bacteriana y de sepsis transfusional en comparación con RSP, donde el crecimiento bacteriano es mayor y el riesgo de infección es más alto (15,16). Esto ha motivado la aprobación de CSP hasta 14 días por la FDA en EE. UU. para pacientes con sangrado activo, lo cual proporciona ventajas logísticas y microbiológicas con menor riesgo de contaminación bacteriana y mayor facilidad de almacenamiento y transporte (4,11,30).

El almacenamiento a temperatura ambiente favorece el crecimiento bacteriano, lo que limita la vida útil de las plaquetas convencionales a 5-7 días y aumenta el riesgo de sepsis transfusional. En contraste, el almacenamiento en frío inhibe la proliferación bacteriana y

reduce significativamente el riesgo de contaminación y transmisión de infecciones bacterianas, como se ha demostrado tanto en estudios experimentales como en la experiencia clínica reciente (7,27,31–34).

No se ha comunicado aumento en la incidencia de infecciones bacterianas con el uso de plaquetas frías en los escenarios clínicos mencionados, y la literatura respalda su superioridad *microbiológica* (7,27,32–34). Por lo tanto, en pacientes con hemorragia activa, el uso de plaquetas frías representaría una estrategia más segura para minimizar el riesgo de infecciones bacterianas asociadas a la transfusión.

6. EFECTOS ADVERSOS

En cuanto a reacciones transfusionales, los datos disponibles sugieren que la incidencia de reacciones inmunológicas agudas (alérgicas, febriles, hemólisis) es similar entre CSP y RSP en adultos, sin aumento de complicaciones graves (34,35). No existen diferencias relevantes en la frecuencia de reacciones adversas en los escenarios de hemorragia aguda. La evidencia clínica reciente indica que no hay aumento en la incidencia de reacciones adversas graves como pudieran ser el tromboembolismo arterial o venoso, reacciones transfusionales agudas, infecciones bacterianas, o eventos hemorrágicos secundarios tras la administración de plaquetas frías en estos grupos de pacientes (5,9,36,37). En trauma y cirugía cardíaca, los estudios multicéntricos y cohortes retrospectivas muestran que la seguridad de las plaquetas frías es comparable a la de las plaquetas a temperatura ambiente, sin diferencias significativas en complicaciones clínicas relevantes (36,37).

En trauma grave, un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado mostró que la transfusión temprana de CSP no aumenta la incidencia de tromboembolismo arterial o venoso, ni de eventos adversos graves, en comparación con RSP. La mortalidad a 24 horas y la tasa de complicaciones fueron similares entre ambos grupos (36). En cirugía cardíaca, estudios observacionales describen que el uso de CSPs se asocia a mayor requerimiento transfusional postoperatorio, pero sin diferencias en reintervención por sangrado, complicaciones trombóticas o infecciosas relevantes (37).

Un efecto adverso específico de las plaquetas frías es su menor recuperación y supervivencia circulante postransfusional, lo que puede traducirse en incrementos más bajos del recuento plaquetario y mayor necesidad de transfusiones adicionales en el

periodo postoperatorio inmediato, especialmente en cirugía cardíaca (9,37). Sin embargo, esto no se asocia a mayor riesgo de sangrado ni a peores desenlaces clínicos en el contexto de hemorragia aguda.

Las plaquetas frías presentan menor riesgo de contaminación bacteriana y liberan menos mediadores proinflamatorios en comparación con las plaquetas convencionales, lo que puede reducir el riesgo de reacciones febriles y sépticas (7,34). No se han comunicado diferencias relevantes en la frecuencia de reacciones alérgicas, hemólisis, o complicaciones inmunológicas (por ejemplo, aloimmunización y refractariedad plaquetaria), incluyendo trauma mayor, cirugía cardíaca, otras cirugías mayores con sangrado significativo y protocolos de transfusión masiva (6,34,36,38). Sin embargo, se reconoce que las plaquetas frías presentan mayor activación basal y cambios estructurales que podrían influir en la respuesta inmunológica, por lo que se recomienda continuar la vigilancia y la investigación en este aspecto (38).

Además, las CSPs liberan menos mediadores proinflamatorios durante el almacenamiento, lo que podría reducir el riesgo de reacciones febriles y de activación inmunológica, aunque este beneficio aún requiere confirmación en estudios de mayor tamaño (34,38).

Las poblaciones pediátricas incluidas en estudios que evalúan la inmunogenicidad y la seguridad inmunológica de las CSPs en comparación con RSPs, específicamente en pacientes con hemorragia activa, han sido limitadas y, hasta la fecha, los ensayos clínicos publicados se han centrado principalmente en adultos. El estudio CHILLED Platelet Study está diseñado para incluir tanto pacientes adultos como pediátricos sometidos a cirugía cardíaca compleja, pero los resultados clínicos en pediatría aún no han sido publicados en la literatura revisada hasta el momento (39).

En cuanto a la población geriátrica, los estudios clínicos y revisiones recientes sobre la seguridad inmunológica de las plaquetas frías en el contexto de hemorragia activa han incluido predominantemente adultos, sin reportar específicamente subgrupos geriátricos ni análisis diferenciados para este grupo etario (6,36,38,39). La mayoría de los datos disponibles sobre reacciones inmunológicas (alérgicas, febriles, aloimmunización, refractariedad) provienen de cohortes adultas.

7. DIFERENCIAS CLÍNICAS

En conjunto, la literatura médica actual respalda que las CSPs presentan ventajas hemostáticas sobre RSPs en escenarios de sangrado activo, incluyendo mejor agregación, adhesión, formación de coágulo y resistencia a la fibrinólisis, con resultados clínicos y de laboratorio favorables en trauma, cirugía cardíaca y protocolos de transfusión masiva (5,6,22,25,28,36,40,41). Por lo tanto, podremos considerar que las CSPs ofrecen un efecto hemostático más rápido, pero de menor duración circulante en comparación con las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente y esto varía según el escenario clínico evaluado.

Estas propiedades hacen de las CSPs una alternativa prometedora en escenarios donde la hemostasia inmediata es prioritaria, como el trauma grave, la cirugía de alto riesgo o la medicina transfusional en el ámbito militar y prehospitalario (42).

En trauma mayor, un ensayo clínico aleatorizado reciente demostró que la transfusión precoz de plaquetas frías es factible y segura, sin diferencias en la mortalidad en las primeras 24 horas ni en eventos adversos respecto al estándar, y sin diferencias en desenlaces clínicos relevantes. Este estudio multicéntrico, fase 2, realizado en cinco centros de trauma en EE. UU., comparó la transfusión precoz de una unidad de CSP frente al estándar. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a 24 horas, eventos trombóticos ni otros desenlaces clínicos relevantes entre los grupos, confirmando la viabilidad y seguridad de las CSP en este contexto (36).

En cirugía cardíaca, estudios observacionales y revisiones narrativas reportan que las plaquetas frías ofrecen eficacia hemostática comparable, aunque pueden asociarse a incrementos postransfusionales de recuento plaquetario modestamente más bajos y mayor requerimiento de transfusiones adicionales en las primeras 24 horas, pero sin diferencias en desenlaces clínicos relevantes como reintervención por sangrado o complicaciones mayores (6,37).

En trauma mayor, la recuperación plaquetaria inmediata no es el objetivo principal; la prioridad es la función hemostática. En el paciente politraumatizado con hemorragia aguda, las CSPs muestran una eficacia hemostática igual o superior en la formación de coágulos y agregación bajo condiciones fisiológicas, permitiendo un control más eficiente del sangrado

inmediato, sin diferencias en mortalidad a 24 horas ni en eventos adversos, y sin aumento de complicaciones trombóticas o infecciosas (36,40). Sin embargo, su supervivencia en circulación es más corta, por lo que el efecto hemostático es intenso pero transitorio, lo que puede requerir transfusiones adicionales si el sangrado persiste (6,24,29,31,34,36,37,40,41,43).

En profilaxis en pacientes con trombocitopenia sin sangrado activo, las plaquetas frías presentan una recuperación y supervivencia circulante significativamente menores, lo que limita su utilidad en este contexto. El incremento del recuento plaquetario y la duración del efecto son inferiores a las RSP, por lo que no se recomiendan para profilaxis (4,29–31,43). La menor supervivencia y recuperación de las CSPs implica una mayor frecuencia de transfusiones para mantener recuentos adecuados, por lo que no se recomiendan en este contexto. Las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente son preferibles para profilaxis, ya que proporcionan incrementos más sostenidos y reducen la necesidad de transfusiones repetidas (4,12).

Resumiendo, las CSPs proporcionan un efecto hemostático más potente y rápido, pero menos duradero en circulación, siendo preferibles en hemorragia aguda y no recomendadas para profilaxis en trombocitopenia sin sangrado activo (6,24,29,31,34,36,37,40,41,43). En la figura 2 podemos observar las ventajas e inconvenientes de las CSPs.

8. ENSAYOS CLINICOS

Los ensayos clínicos más recientes muestran que las CSPs son al menos tan eficaces y seguras como las RSPs para el control hemostático en pacientes con hemorragia activa, especialmente en trauma y cirugía cardíaca. En trauma grave, un ensayo multicéntrico aleatorizado demostró que la transfusión temprana de CSP es factible y segura, sin diferencias significativas en mortalidad a 24 horas, eventos trombóticos o adversos, en comparación con RSP (36). En trauma cerebral, la transfusión de CSP no mostró diferencias en desenlaces neurológicos a 6 meses ni en eventos adversos, aunque se observó una menor tasa de intervención neuroquirúrgica en el grupo CSP (44). En el contexto militar, el uso de CSP hasta 14 días se asoció a mortalidad no superior y potencialmente menor respecto a RSP, facilitando el acceso en entornos remotos (45). Las CSPs y las RSPs tienen

una eficacia y seguridad equivalentes en el tratamiento de hemorragias relacionadas con cirugía (46).

En cirugía cardíaca, un estudio de cohorte observacional encontró que el uso de CSP se asocia a mayor requerimiento transfusional postoperatorio y recuentos plaquetarios modestamente más bajos, pero sin diferencias en reoperación por sangrado, drenaje, ni desenlaces clínicos relevantes (37). Las revisiones narrativas y estudios preclínicos sugieren que las CSPs mantienen o mejoran la función hemostática bajo condiciones fisiológicas (6,13,47).

Para profilaxis en trombocitopenia, la evidencia es limitada y sugiere que las CSP no son equivalentes a RSPs en la recuperación y supervivencia plaquetaria, por lo que no se recomiendan como primera línea en pacientes no sangrantes (4).

9. IMPACTO DE LA DURACIÓN DEL EFECTO HEMOSTÁTICO EN EL USO DE RECURSOS HOSPITALARIOS

El impacto de la menor duración del efecto hemostático de las CSPs sobre la utilización de recursos hospitalarios varía según el escenario clínico.

En cirugía cardíaca, la menor recuperación y supervivencia circulante de las plaquetas frías se traduce en una mayor necesidad de transfusiones adicionales de plaquetas y hematíes en las primeras 24 horas postoperatorias (odds ratio ajustado 1,91 para plaquetas y 1,54 para eritrocitos), aunque sin diferencias en el número total de unidades administradas ni en desenlaces clínicos relevantes como reintervención por sangrado o complicaciones mayores. No se observan diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria ni en los resultados clínicos finales, pero el aumento en transfusiones puede incrementar la carga logística y los costos inmediatos (6,37).

En trauma y hemorragia aguda, el efecto hemostático rápido de las plaquetas frías permite un control eficiente del sangrado, y la menor duración circulante no suele aumentar la necesidad de transfusiones adicionales ni prolongar la estancia hospitalaria, ya que la prioridad es la hemostasia inmediata. El uso de plaquetas frías puede optimizar la disponibilidad y reducir el desperdicio, especialmente en entornos rurales, lo que puede compensar costos operativos (30,40,41).

En profilaxis de trombocitopenia sin sangrado activo, la menor supervivencia de las plaquetas frías implica una mayor frecuencia de transfusiones para mantener recuentos adecuados, lo que puede aumentar significativamente los costos y la utilización de recursos hospitalarios. Por ello, no se recomiendan en este contexto (4,48).

En resumen, las plaquetas frías pueden aumentar la necesidad de transfusiones adicionales en cirugía cardíaca y profilaxis, pero no en trauma agudo, y su impacto sobre los costos y la estancia hospitalaria depende del contexto clínico y de la logística hospitalaria (4,6,30,37

Figura 2. Ventajas e inconvenientes de las CSPs

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ventajas: • Prolongación de la vida útil: La refrigeración puede extender la vida útil de las plaquetas, lo que facilita la gestión del stock. • Mejor control de la calidad: La refrigeración puede facilitar el control de la calidad y la conservación de las plaquetas en ciertos casos. • Reducción de riesgos bacterianos: La refrigeración puede disminuir el crecimiento bacteriano, aumentando la seguridad del producto. | <ul style="list-style-type: none"> • Inconvenientes: • Alteración de la funcionalidad: La refrigeración puede afectar la capacidad de las plaquetas para funcionar correctamente, ya que su funcionalidad es mejor a temperatura ambiente. • Mayor riesgo de refractariedad: Las plaquetas refrigeradas sufren cambios en su estructura y función. • Necesidad de manejo especial: Requieren condiciones específicas y un manejo cuidadoso para mantener su calidad, lo que puede complicar su uso en algunos entornos. |
|---|---|

10. CONCLUSIONES

En resumen, las CSPs son una opción eficaz y segura para el manejo de hemorragias agudas con ventajas microbiológicas y logísticas, sin aumentar el riesgo de complicaciones trombóticas, infecciosas, ni reacciones transfusionales en trauma y cirugía cardíaca, aunque pueden requerir más transfusiones en el postoperatorio inmediato (32,34,36,37). Su uso profiláctico en pacientes no sangrantes sigue siendo objeto de investigación y debate, así como la disponibilidad de evidencia en poblaciones pediátricas o geriátricas es limitada y requiere más investigación (4–7,9).

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy S, Gardner F. Platelet preservation. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability--deleterious effect of refrigerated storage. *New England Journal of Medicine*. 1969;280(20):1094–8.
2. Slichter S. Controversies in Platelet Transfusion Therapy. *Annu Rev Med*. 1980;31:509–40.
3. Cancelas JA. Future of platelet formulations with improved clotting profile: a short review on human safety and efficacy data. *Transfusion*. 2019 Apr 1;59(S2):1467–73.
4. Stolla M, Cap AP, Spinella PC. Chilling Controversy: Cold-Stored Platelets for Prophylactic Transfusions. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/doi/10.1182/blood.2025029252/2406521/blood.2025029252.pdf>
5. Kogler VJ, Miles JA, Özpolat T, Lawrence Bailey S, Byrne DA, Bawcom-Randall M, et al. Platelet dysfunction reversal with cold-stored vs room temperature-stored platelet transfusions [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/143/20/2073/2225590/blood_bld-2023-022593-main.pdf
6. Lu J, Karkouti K, Miki Peer F, Englesakis M, Philip Spinella MC, Torunn Apelseth FO, et al. Cold-stored platelets for acute bleeding in cardiac surgical patients: a narrative review Plaquettes conservées au froid pour les saignements aigus chez les patient-es de chirurgie cardiaque : un compte rendu narratif. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02561-9>
7. Jimenez-Marco T, Castrillo A, Hierro-Riu F, Vicente V, Rivera J. Frozen and cold-stored platelets: reconsidered platelet products. Vol. 33, *Platelets*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 27–34.
8. Becker GA, Tuccelli M, Kunicki T, Chalos MK, Aster RH. Studies of Platelet Concentrates Stored at 22 C and 4 C. *Transfusion*. 1973;13(2):61–8.
9. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. Vol. 34, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2020. p. 221–6.
10. Marini I, Aurich K, Jouni R, Nowak-Harnau S, Hartwich O, Greinacher A, et al. Cold storage of platelets in additive solution: The impact of residual plasma in apheresis platelet concentrates. *Haematologica*. 2019;104(1):207–14.

11. Cohn CS, Dunbar NM, Kaplan A, Spinella PC, Young PP, Ziman A. How do we maintain a dual inventory of room temperature stored platelets with cold-stored platelets? *Transfusion*. 2025 Jul 1;65(7):1218–22.
12. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015 Feb 3;162(3):205-13. doi: 10.7326/M14-1589
13. George CE, Saunders C V., Morrison A, Scorer T, Jones S, Dempsey NC. Cold stored platelets in the management of bleeding: is it about bioenergetics? Vol. 34, Platelets. Taylor and Francis Ltd.; 2023.
14. van der Wal DE. Platelets are hot and cold, RhoA is up and down. *Blood*. 2024 Oct 17;144(16):1656–9.
15. Xiang B, Zhang G, Zhang Y, Wu C, Joshi S, Morris AJ, et al. Calcium Ion Chelation Preserves Platelet Function during Cold Storage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan 1;41(1):234–49.
16. Murphy S, Gardner FH. Platelet storage at 22 degrees C; metabolic, morphologic, and functional studies. *J Clin Invest*. 1971;50(2):370–7.
17. Van der Meer PF, Korte D de. Platelet preservation: Agitation and containers. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011 Jun;44(3):297–304.
18. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001 Dec;41(12):1493-9. doi: 10.1046/j.1537-2995.
19. Apolseth TO, Cap AP, Spinella PC, Hervig T, Strandenes G. Cold stored platelets in treatment of bleeding. *ISBT Sci Ser*. 2017 Nov;12(4):488–95.
20. Devine DV. Novel platelet products including cold-stored platelets. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):421-423.
21. Mahajan J, Padula MP, Marks DC, Johnson L. Clot formation and resolution properties of platelets during cold storage for 21 days. *Transfusion*. 2025 Jul 1;65(7):1307–18.
22. Nair PM, Pandya SG, Dallo SF, Reddoch KM, Montgomery RK, Pidcock HF, et al. Platelets stored at 4°C contribute to superior clot properties compared to current standard-of-care through fibrin-crosslinking. *Br J Haematol*. 2017 Jul 1;178(1):119–29.

23. Aurich K, Wesche J, Ulbricht M, Otto O, Greinacher A, Palankar R. Divalent magnesium restores cytoskeletal storage lesions in cold-stored platelet concentrates. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
24. Shea SM, Reisz JA, Mihalko EP, Rahn KC, Rassam RMG, Chitrakar A, et al. Cold-stored platelet hemostatic capacity is maintained for three weeks of storage and associated with taurine metabolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2024 Apr 1;22(4):1154–66.
25. Nair PM, Meledeo MA, Wells AR, Wu X, Bynum JA, Leung KP, et al. Cold-stored platelets have better preserved contractile function in comparison with room temperature-stored platelets over 21 days. *Transfusion.* 2021 Jul 1;61(S1):S68–79.
26. Shea SM, Spinella PC, Thomas KA. Cold-stored platelet function is not significantly altered by agitation or manual mixing. *Transfusion.* 2022 Sep 1;62(9):1850–9.
27. Stubbs JR, Tran SA, Emery RL, Hammel SA, Haugen DAL, Zielinski MD, et al. Cold platelets for trauma-associated bleeding: regulatory approval, accreditation approval, and practice implementation—just the “tip of the iceberg.” *Transfusion.* 2017;57(12):2836–44.
28. Zhao HQ, Serrano K, Culibrk B, Chen Z, Devine D V. Cold-stored platelets are effective in an in vitro model of massive transfusion protocol assessed by rotational thromboelastometry. *Transfusion.* 2022 Aug 1;62(S1): S53–62.
29. Milford CEM, Reade CMC. Comprehensive review of platelet storage methods for use in the treatment of active hemorrhage. *Transfusion.* 2016 Apr:56 Suppl 2:S140–8. doi: 10.1111/trf.13504
30. Blake JT, Krok E, Pavenski K, Pambrun C, Petraszko T. The operational impact of introducing cold stored platelets. *Transfusion.* 2023 Dec 1;63(12):2248–55.
31. Zhao H, Devine D V. The Missing Pieces to the Cold-Stored Platelet Puzzle. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23(3), 1100; <https://doi.org/10.3390/ijms23031100>
32. Ketter PM, Kamucheka R, Arulanandam B, Akers K, Cap AP. Platelet enhancement of bacterial growth during room temperature storage: mitigation through refrigeration. *Transfusion.* 2019 Apr 1;59(S2):1479–89.
33. Pidcoke HF, Spinella PC, Ramasubramanian AK, Strandenes G, Hervig T, Ness PM, et al. Refrigerated platelets for the treatment of acute bleeding: A review of the literature and reexamination of current standards. *Shock.* 2014;41(SUPPL. 1):51–3.

34. Reddoch KM, Pidcock HF, Montgomery RK, Fedyk CG, Aden JK, Ramasubramanian AK, et al. Hemostatic function of apheresis platelets stored at 4°C and 22°C. *Shock*. 2014;41(SUPPL. 1):54–61.
35. Scorer TG, Reddoch-Cardenas KM, Thomas KA, Cap AP, Spinella PC. Therapeutic Utility of Cold-Stored Platelets or Cold-Stored Whole Blood for the Bleeding Hematology-Oncology Patient. *Clin North Am*. 2019 Oct;33(5):873-885. doi: 10.1016/j.hoc.2019.05.012.
36. Sperry JL, Guyette FX, Rosario-Rivera BL, Kutcher ME, Kornblith LZ, Cotton BA, et al. Early Cold Stored Platelet Transfusion Following Severe Injury: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2024 Aug 1;280(2):212–21.
37. Klompas AM, Zec S, Hanson AC, Weister T, Stubbs J, Kor DJ, et al. Postoperative Transfusions after Administration of Delayed Cold-stored Platelets versus Room Temperature Platelets in Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2023 Aug 1;139(2):153–63.
38. Thomas KA, Jackman RP. Potential immune consequences of cold-stored platelet transfusion. *Curr Opin Immunol*. 2025 Oct;96:102645. doi: 10.1016/j.coi.2025.102645
39. Zantek ND, Steiner M, VanBuren J, Lewis R, Berry N, Viele K, et al. Design and logistical considerations for the randomized adaptive non-inferiority storage-duration-ranging CHilled Platelet Study. *Clinical Trials*. 2023 Feb;20(1):36–46.
40. Nair PM, Pidcock HF, Cap AP, Ramasubramanian AK. Effect of cold storage on shear-induced platelet aggregation and clot strength. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Sep;77(3 Suppl 2):S88-93. doi: 10.1097/TA.0000000000000327
41. Mihalko EP, Munitz R, Dishong DM, Clayton S, Shea SM. Microfluidic transection injury and high-shear thrombus formation demonstrate increased hemostatic efficacy of cold-stored platelets and in vitro resuscitation in induced coagulopathy models. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1568113>
42. Fisher AD, Stallings JD, Schauer SG, Graham BA, Stern CA, Cap AP, et al. A safety and feasibility analysis on the use of cold-stored platelets in combat trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2024 Aug 1;97(2):S91–7.
43. Aubron C, Flint AWJ, Ozier Y, McQuilten Z. Platelet storage duration and its clinical and transfusion outcomes: A systematic review. *Critical Care* (2018) 22:185 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2114-x>

44. Neal MD, Okonkwo DO, Guyette FX, Luther JF, Vincent LE, Puccio AM, et al. Early Cold-stored Platelet Transfusion following Traumatic Brain Injury: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2025 May 1;281(5):796–805.
45. Riley BC, Phuong J, Hasan RA, Stansbury LG, Hess JR, Roubik DJ. Cold-stored versus room-temperature platelets for hemostasis in combat trauma patients. *Transfusion*. 2025 Jul 1;65(7):1344–51.
46. Sun Y, Niu J, Xing L, Ma T, Yan S, Du G, et al. The clinical efficacy of 4°C stored platelet: a randomized controlled feasibility trial conducted in surgical patients with related bleeding [Internet]. 2024. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4341873/v1>
47. Strandenes. PERIOPERATIVE MEDICINE [Internet]. Vol. 133, *Anesthesiology*. 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>
48. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. Vol. 34, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2020;34(4): 221–6.