

Vol. 7 No. 2

Julio - Diciembre 2002





EVALUACIÓN DEL DESARROLLO DE LA REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS DE ORIGEN HEMATOLÓGICO, TRANSFUNDIDOS CON CONCENTRADOS DE PLAQUETAS OBTENIDOS POR EL MÉTODO CB-BC EN PRESENCIA Y AUSENCIA DE FILTROS DESLEUCOCITARIOS

Oriana Lombana¹, Lucía del Pilar Cortés², Hugo Díez¹

¹ Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

² Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

E-mail: hdiezortega@yahoo.com

RESUMEN

El desarrollo de refractariedad plaquetaria permanente es un problema en pacientes politransfundidos con neoplasias de origen hematológico. La reducción sistemática del contenido de leucocitos en los productos transfundidos, que está orientada a disminuir la presentación de la misma, puede elevar notablemente los costos de la terapia transfusional principalmente por la utilización de filtros de absorción selectiva. Este estudio comparó la presentación de refractariedad en 83 pacientes con neoplasias de origen hematológico que fueron transfundidos con concentrados obtenidos por el método de extracción de la capa leucoplaquetaria, con (n=41) o sin (n=42) la utilización de filtros para reducción leucocitaria, encontrando que no existe diferencia significativa ($p=0.378$) en la aparición de refractariedad en los dos grupos y que el costo de la terapia se aumenta cuatro veces ($p<0.001$), cuando se utilizan filtros.

Palabras clave: Aloinmunización, neoplasia, plaquetas, refractariedad.

ABSTRACT

Development of permanent platelet refractoriness is a major problem in multitransfused patients with hematologic malignancies. The systematic leukocyte reduction of blood components transfused, guided to reduce it, may increase the cost of the transfusional therapy, specially by the application of leukocyte adsorption filters. We studied the development of platelet refractoriness in 83 patients with hematologic malignancies, that had been transfused with platelet concentrates derived from Buffy Coat, with or without the use of leukocyte depletion filters. No significant difference ($p = 0.378$) was found between both groups, for the refractoriness development. Additionally, the cost of the therapy increased about four times, ($p<0.0001$) when the filters applied.

Key words: Allo immunisation, neoplasie, platelets, refractory state.

INTRODUCCIÓN

La medicina transfusional es una especialidad multidisciplinaria cuyo objetivo primordial es obtener un componente sanguíneo de óptima calidad que no cause reacciones postransfusionales al ser aplicado al paciente (1). La transfusión sanguínea es una terapia de soporte

para aquellos pacientes que presentan neoplasias malignas de origen hematológico, siendo el concentrado de plaquetas el de mayor demanda institucional. Sin embargo, el mayor obstáculo para la utilización de este componente es el desarrollo de la refractariedad, es decir, la falta de incremento del recuento plaquetario después de la transfusión (2).

La refractariedad puede ser debida a causas no inmunológicas e inmunológicas. Entre las causas no inmunológicas se encuentra esplenomegalia, medicamentos y sepsis. Entre las causas inmunológicas se encuentra la presencia de autoanticuerpos o aloanticuerpos dirigidos contra antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH; también conocido como HLA en el hombre), antígenos leucocitarios, antígenos específicos de plaquetas; la aloinmunización depende de factores propios del receptor pero esencialmente de la aloinmunización generada por la transfusión de leucocitos dentro del concentrado plaquetario (2). La utilización de donantes HLA compatibles y/o eliminación de los leucocitos presentes en los concentrados de plaquetas disminuye el riesgo de aloinmunización y las consecuentes reacciones postransfusionales al producto sanguíneo, además de mejorar la respuesta del paciente refractario a las plaquetas normales (3, 4).

En la actualidad existen múltiples métodos para disminuir la cantidad de leucocitos contaminantes en la transfusión. Estos métodos incluyen la utilización de filtros antes de la transfusión y técnicas de fraccionamiento de sangre total orientadas a disminuir la cantidad de leucocitos dentro del concentrado plaquetario, tales como la separación de la capa leucoplaquetaria, conocido mundialmente como Buffy Coat (BC).

La filtración es un método aceptado y altamente efectivo en la prevención de aloinmunización que permite disminuir el recuento de leucocitos hasta en 1×10^6 leucocitos por unidad de sangre; sin embargo, su uso eleva sustancialmente el costo de la terapia transfusional (2, 4-7) y por eso métodos como el de separación de la capa leucoplaquetaria, en el que se produce una reducción notable del recuento leucocitario, surge como alternativa más económica y probablemente igual de efectiva, lo que en nuestro medio significaría un ahorro de recursos.

Varios trabajos han evaluado el uso de filtros en transfusiones de plaquetas obtenidas por método de centrifugación sin leucodepleción, encontrando necesario el uso de filtro; sin embargo, no existen estudios clínicos que garanticen su utilización cuando se transfunden concentrados plaquetarios obtenidos por métodos de leucorreducción (13, 15). En este trabajo inicialmente se estandarizó e implementó la técnica para obtención de concentrados plaquetarios por el método semiautomático que separa la capa leucoplaquetaria en el Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología; posteriormente se hizo un estudio clínico prospectivo aleatorio para determinar la diferencia en la incidencia de refractariedad plaquetaria, en pacientes con enfermedades oncohematológicas, que recibieron varias unidades de plaquetas obtenidas por la técnica implementada y transfundidas con y sin filtros desleucocitarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para conocer el grado de refractariedad desarrollado por los pacientes después de la transfusión de concentrados plaquetarios extraídos mediante metodología CP-BC (Concentrado plaquetario-Buffy coat) se realizó inicialmente la estandarización de la técnica para extraer el componente plaquetario y una vez obtenido el componente se verificó su efectividad en un grupo de 83 pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos; uno ($n=41$) recibiría transfusiones de plaquetas sin filtro desleucocitario (SF), y el segundo grupo ($n=42$) recibiría transfusiones de plaquetas con filtro desleucocitario (CF). Cada grupo fue valorado a nivel de pre y postransfusional bajo un seguimiento clínico que incluía cálculo de incremento plaquetario, % de recuperación plaquetaria para determinar grado de la refractariedad, y análisis de costos individuales por transfusión para cada método. De los datos obtenidos se realizó un análisis paramétrico con un $\alpha 0,005$ en el programa SPSS 9.0.

Grupo de estudio

Los 83 pacientes del estudio fueron seleccionados de una población conformada por pacientes con neoplasias de origen hematológico del Instituto Nacional de Cancerología y que requerían plaquetas con fin profiláctico o terapéutico por tener un recuento menor de $20 \times 10^9/L$. No se incluyeron pacientes que habían recibido previamente cualquier producto sanguíneo, presentaban esplenomegalia mayor de 5 cm por debajo del borde costal, habían desarrollado refractariedad plaquetaria previa por cualquier razón, tenían síndrome febril, infección clínica diagnosticada, o coagulación intravascular diseminada.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron ingresados en forma consecutiva en una base de datos, asignándolos a recibir los concentrados de plaquetas con o sin filtro desleucocitario de acuerdo con el orden de llegada.

Equipo y métodos

Concentrados plaquetarios

Los concentrados plaquetarios se obtuvieron mediante la implementación del método de extracción de la capa leucoplaquetaria (CP-BC) utilizando un sistema semiautomático de fraccionamiento de sangre total, con el equipo Optipress[®] - I (FDR 4548). El sistema se compone de una bolsa cuádruple y un extractor automático que trabajan en conjunto, y un controlador óptico para separar los componentes. Durante el procesamiento con el sistema semiautomático, la capa leucoplaquetaria permanece en la bolsa primaria, mientras que el plasma y los glóbulos rojos fluyen simultáneamente a través de los puertos superior e inferior respectivamente, hacia las bolsas satélite.

La unidad de sangre centrifugada se colocó en el sistema semiautomático, activando el plato de presión. Como el plasma tiene me-

nor viscosidad que los glóbulos rojos empa- cados fluye más rápido que los glóbulos rojos y la capa leucoplaquetaria tiende a moverse hacia arriba. Cuando la capa celular se coloca frente a la fotocelda ubicada en el plato de presión, las pinzas del dispositivo frenan el flujo de plasma pobre en plaquetas que estaba siendo transferido a la bolsa superior, mientras que los eritrocitos son transferidos simultáneamente hacia la bolsa inferior. La capa leucoplaquetaria que contiene plaquetas y leucocitos se queda en la bolsa primaria y se centrifugó otra vez. El concentrado plaquetario es transferido a la bolsa de almacenamiento, mientras que los leucocitos y los glóbulos rojos residuales permanecen en la bolsa original de la recolección (figura 1). La sangre se procesó antes de las 8 horas posteriores a la flebotomía y los concentrados plaquetarios obtenidos se colocaron en el sistema de agitación continua a temperatura ambiente, hasta el momento de la transfusión.

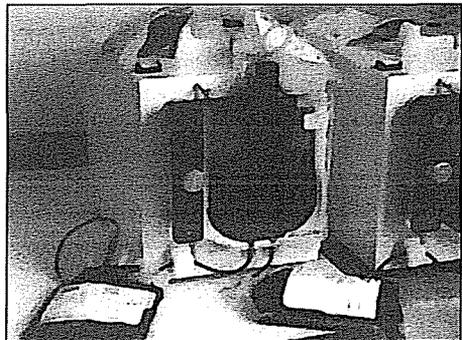


FIGURA 1. Separación de componentes por el método semiautomático Optipress[®] - I (FDR 4548). Fotografía digital H. Díez, O., 2000.

Filtro para reducción de leucocitos

Para realizar la transfusión se utilizaron filtros leucorreductores Sepacell[®] PLS-5^a que se pueden utilizar para una transfusión hasta de 6 concentrados plaquetarios de donante múltiple o 1 concentrado plaquetario obtenido de donante único, el que da un rendimiento ópti-

mo de filtración cuando el flujo no excede 20 mL/min. (Figura 1)

Evaluación pre y postransfusional

Para determinar la eficacia de las transfusiones de plaquetas, se realizó recuento plaquetario pretransfusional y una hora después de la transfusión. Este procedimiento se realizó en todas las ocasiones en que el paciente fue transfundido hasta cuando se detectó la aparición de refractariedad plaquetaria o se interrumpió la terapia transfusional. La evaluación de la respuesta a la transfusión de plaquetas se determinó por el incremento corregido (17).

$IC^A = \text{Plaquetas posplaquetas Pre} \times SC^B \text{ (m}^2\text{)} / \text{Unidad de plaquetas transfundidas.}$

Donde,

$IC^A = \text{Incremento corregido}$

$SC^B = \text{superficie corporal}$

$SC^B = ((\text{peso en kg} \times 4) + 7) / \text{peso en kg} + 90$

Igualmente se hizo seguimiento clínico estricto durante y en las 4 horas posteriores a la transfusión, registrando incrementos de la temperatura corporal mayor a 1°C, calofríos, temblor, urticaria, broncoespasmo o desarrollo de reacciones alérgicas.

Refractariedad

Para evaluar la respuesta a las transfusiones recibidas se definió refractariedad como un IC^A menor a 5,0 (2). Este proceso siempre estuvo supervisado por uno de los investigadores principales y en él, no se permitió la intervención directa del médico tratante, como previamente se acordó con el servicio de hematología del instituto.

RESULTADOS

Grupo de estudio

De los 83 pacientes incluidos, todos reunían los criterios de inclusión para una patología neoplásica hematológica predominando la leucemia linfoide aguda (28/42 en el grupo sin filtro y 38/41 en el grupo con filtro); en su mayoría mujeres (26/42 en el grupo sin filtro y 24/41 en el grupo con filtro) y los concentrados plaquetarios se usaron principalmente en forma profiláctica (21/41 en el grupo sin filtro, 26/41 en el grupo con filtro) (Tabla 1).

TABLA 1. Características del grupo de estudio que muestra la distribución por sexo, diagnóstico, y objetivo de la transfusión.

Característica	Grupo sin filtro (n=42)	Grupo con filtro (n=41)
Sexo		
Femenino	26	24
Masculino	16	17
Diagnóstico		
Leucemia linfoide aguda	28	38
Leucemia mieloide aguda	8	2
Aplasia medular	1	0
Linfoma hodgkin	1	1
Linfoma no hodgkin	1	1
Sarcoma blástico	1	0
Orden de transfusión		
Terapéutica (sin sangrado)	21	26
Sangrado leve	12	9
Sangrado moderado	4	4
Sangrado severo	5	2

Refractariedad plaquetaria

Al comparar los dos grupos de estudio no se encontró diferencia estadísticamente signifi-

cativa en el desarrollo de la refractariedad ($p=0,378$).

Los dos grupos presentaron un alto grado de refractariedad (28/42 en el grupo sin filtro y 25/41 en el grupo con filtro); la refractariedad se presentó en tiempos similares para cada grupo ($4.75 \pm 1,9$ transfusiones en el grupo sin filtro y 5.44 ± 2.40 transfusiones en el grupo con filtro).

Análisis de costos

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los costos originados por el uso de filtros desleucocitarios ($p<0,001$); \$212.960 para el grupo sin filtro y \$783.989 para el grupo con filtro).

DISCUSIÓN

Las transfusiones plaquetarias están indicadas para el tratamiento y/o prevención de sangrado asociado a trombocitopenia o disfunción plaquetaria en pacientes estables con conteos menores a 10000 células/uL; pacientes con conteos menores a 20000/uL asociado a sangrado menor, fiebre, o esplenomegalia; pacientes con conteos menores a 50000/uL con sangrado significativo o sometidos a procesos quirúrgicos invasivos; pacientes con anomalías funcionales plaquetarias (20). En este estudio; en 47/83 pacientes (21 sin filtro y 26 con filtro) se utilizaron los concentrados plaquetarios como medida terapéutica, y los otros 36 pacientes presentaban alguna clase de sangrado (Tabla 1).

El uso de concentrados plaquetarios tiene como riesgo reacciones postransfusionales de tipo febril en 1% cuando se transfunde por primera vez y 30% en politransfundidos. Pacientes politransfundidos pueden desarrollar aloanticuerpos contra Acs plaquetarios y causar una aloinmunización o refractariedad inmune plaquetaria. La aloinmunización se debe principalmente a Acs contra Acs HLA-I del donador, y contra otros Acs menores de la su-

perficie plaquetaria como el P, I (18). Este estudio coincide con lo reportado por la literatura donde conteos plaquetarios realizados una hora después de la transfusión muestran bajos recuentos y la refractariedad se presenta en pacientes que han sido transfundidos más de una vez (4.77 a 5.44 transfusión).

El riesgo de aloinmunización es reducido por leucorreducción. Leucorreducción es el proceso de remover más del 90% de las células blancas de los componentes celulares de un banco de sangre, entre ellos, los concentrados plaquetarios. En el orden de establecer el nivel de leucorreducción en un componente, la Asociación Americana de Bancos de Sangre estableció como estándar que el contenido residual de leucocitos en un componente sanguíneo no debe ser mayor de 5×10^6 células. El estándar puede lograrse mediante dos métodos básicos: filtración y procesos de aféresis, siendo el primero el de mayor utilidad para componentes plaquetarios obtenidos de un *pool* de donantes, y el segundo para el que se obtiene de un único donante (17). La leucorreducción está indicada para prevenir reacciones febriles, aloinmunización y reducir el riesgo de transmisión de infecciones especialmente citomegalovirus (3, 8, 10).

La causa más común de aloinmunización por Acs HLA es el embarazo y transfusión sanguínea. La mayoría de pacientes HLA aloinmunizados no están asociados con problemas clínicos. Sin embargo, están asociados con dos complicaciones clínicas mayores: refractariedad plaquetaria y rechazo a trasplante de órganos. Uno de los principales argumentos para justificar la reducción en el número de leucocitos transfundidos en pacientes que requieren soporte transfusional plaquetario, ha sido el de disminuir la aparición de refractariedad plaquetaria, con el objetivo de retardar el momento de aparición y lograr transfundir el mayor número de veces con un adecuado rendimiento. Este estudio utilizó la implementación de técnicas de leucorreducción como la extracción de la capa leucopla-

quetaria, y la utilización de filtros para reducción leucocitaria en el momento de la transfusión (21).

Estudios del Grupo Trap., 2001 mostraron que el uso de componentes leucorreducidos puede reducir la incidencia de aloinmunización y refractariedad (18). Este estudio mostró que el grado de refractariedad en el grupo sin filtro fue de 66% (28 de 42 casos) y que disminuyó levemente a un 60% en el grupo con filtro (25 de 41 casos). Un 6% numéricamente no es un dato estadísticamente significativo pero clínicamente indica una menor morbilidad en los pacientes (17). Estudios realizados por otros autores (10, 13, 14, 15) permiten observar un menor % de refractariedad bastante heterogéneo (10 al 50%) debido al manejo de diferentes variables dentro del diseño experimental. El alto grado de refractariedad en un estudio puede tener causas multifactoriales; la prevalencia en la expresión de moléculas de HLA - A, B en el grupo de estudio hace que los pacientes presente refractariedad por un período mayor; el uso de componentes provenientes de más de un donante aumenta la posibilidad de aloinmunización; la pérdida de plaquetas durante el proceso de filtración disminuye los recuentos postransfusionales; la activación del sistema inmune por factores indirectos generados por plaquetas genera proceso febriles. Sobre estos dos últimos puntos existen estudios documentados como los de Kao., 1995 demostrando que el promedio de plaquetas que se pierden después de la filtración es del 24% para componentes obtenidos de múltiples donantes y 15% para componentes obtenidos de un solo donante por aféresis e igualmente que la frecuencia con la cual los filtros no retienen de manera eficiente los leucocitos depende de la calidad del mismo y los porcentajes van del 0,3 al 2.7% (20); Darrelly, 2001 verificó la incapacidad de los filtros para remover de los sobrenadantes plaquetarios citoquinas IL-1, IL-6 y TNF las cuales causan reacciones febriles en el huésped.

Al analizar el costo derivado de la utilización de filtros para la reducción leucocitaria, se encontró que éste supera en cuatro veces aproximadamente el valor de la transfusión plaquetaria sin filtros, dato similar a los estudios de Kaplan, 1997 (8). El análisis de costo/efectividad de los métodos utilizados debe ser reevaluado para establecer un mejor manejo en los pacientes, y establecer si los beneficios clínicos y sociales superan los costos de implementación tecnológica.

Los resultados obtenidos no permitieron realizar conclusiones sobre el uso o no de los filtros a nivel de refractariedad.

LITERATURA CITADA

- NHI, 1988. *Consensus Conference: Perioperative red blood cell transfusion*. JAMA 260: 2700.
- BISHOP, J., MATHEWS, J., YUEN, K., McGRATH, K. *The definition of refractoriness to platelet transfusion*. Transfusion Med. 1992, 2: 35-41.
- DUTCHER, J., SCHIFFER, C., AISNER, J., WIERNIK, P. *Alloimmunization Following Platelet Transfusion: The Absence of a Dose-Response Relationship*. Blood. 1995. 57 (3): 395-398.
- DECOTEAU, J., HADDAD, S., BLANCHETTE, V., POON, A. *Refractoriness to Platelet Transfusions in Children with Acute Leukemia*. Journal of Pediatric Hematology 14.1998 (4): 306-310.
- OKSANEN, K., EEEVELING, F., KEKOMAKI, R. *Adverse Reactions to Platelet Transfusions are Reduced by use of Platelet Concentrates Derived from Buffy Coat*. Vox Sang. 1994, 67: 356-361.
- HOGMANN, C., BERSEUS, O., ERIKSSON, L., GULLIKSSON, H. *International Forum Europe Buffy-coat-derived Platelet Concentrates: Swedish Experience*. Transfusion Science. 1997, 18(1): 3-13.

- HOGMAN, C., ERIKSSON, L., HEDLUND, K., WALVIK, J. *The Bottom and Top System: A new Technique for Blood Component Preparation and Storage*. Vox Sang. 1988, 55: 211-217.
- KAPLAN, C., LIBBELEY, J. *Platelet immunology and postransfusion alloimmunisation*. Hematologie. 1997, 3: 45-51.
- LEE, R., 1999. Transfusional therapy. En: Lee, Richard, *Wintrobe's Clinical hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger. 834-850.
- THOMAS, A. *Leukocyte Reduction of Cellular Blood Components, Effectiveness, Benefits, Quality Control, and Costs*. Arch Pathol Lab Med. 1994, 118: 392-404.
- SAARINEN, U., KEKOMAKI, R., SIIMES, M., MYLLYLÄ, G. *Effective Prophylaxis Against Platelet Refractoriness in Multitransfused Patients by use of Leukocyte-Free Blood Components*. Blood. 1990, 2: 512-517.
- N.H., 1987. *Consensus Conference in Platelet Transfusion Therapy*. JAMA. 257: 1777.
- NOVOTNY, V. *Prevention and Management of Platelet Transfusion Refractoriness*. Vox Sang. 1999, 76: 1-13.
- CONNELL, B., LEE, E., SCHIFFER, C. *The value of 10-minutes postransfusion platelet counts*. Transfusion. 1998, 28: 66-67.
- BISHOP, J., MCGRATH, K., WOLF, M. *CLINICAL Factors Influencing the Efficacy of Pooled Transfusions*. Blood. 1998, 71: 383-387.
- TOMASULO, P. *Management of the alloimmunized patient with HLA-matched platelets* In Schffer CA. (ed). *Platelet Physiology and Transfusion*. Washington, D.C., American Association of the Blood Banks. 1980, 69-83.
- LÓPEZ, I. *Evaluation and management of platelet refractoriness*. Blood Bulletin. 2001, 1: 1.
- TRAP STUDY GROUP. *Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions*. NEJM. 1997, 337:1861-18619.
- STRONG M. *Indications for platelet transfusión therapy*. Blood Bulletin. 1999, 2: 2.
- KAO, K., MICHEL, M., BRAINE, H. *White cell reduction in platelet concentrates and packed red cells by filtration: a multicenter clinical trial*. Transfusion. 1995, 35 (1): 13-19.
- SLICHTER, S. *Optimizing platelet transfusions in chronically thrombocytopenic patients*. Semi hematol. 1998, 35: 269-278.