

Soluciones aditivas de plaquetas PAS



ARMANDO CORTES BUELVAS; MD

PATOLOGÍA CLÍNICA - MERCADEO ESTRATÉGICO - GERENCIA EN SALUD

PROFESOR TITULAR – JEFE DE DPTO DE PATOLOGIA – UNIV DEL VALLE

DIRECTOR DEL REGISTRO POBALCIONAL DE CANCER DE CALI

Ex - PRESIDENTE ASOCIACIÓN COLOMBIANA BANCOS SANGRE Y MEDICINA TRANSFUSIONAL

Ex - PRESIDENTE GRUPO COOPERATIVO IBEROAMERICANO DE MEDICINA TRANSFUSIONAL



Universidad del Valle

INTRODUCCIÓN

Medio nutriente cristalino en lugar de plasma para almacenar plaquetas.

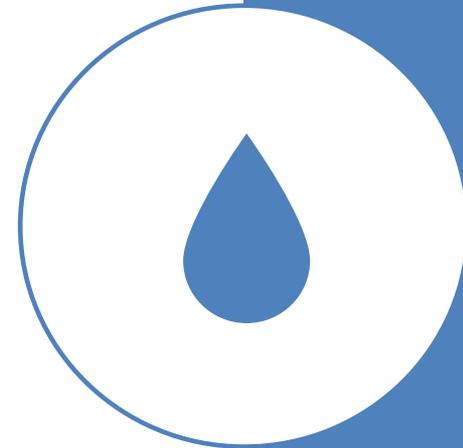
Beneficios pretendidos

Calidad de concentrados plaquetas

Minimizar lesión almacenamiento

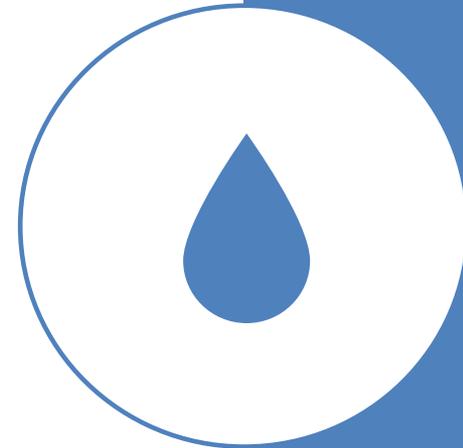
Conservar estructura y función de plaquetas

Plasma: enzimas dañinas responsables de lesión de almacenamiento



SOLUCIONES DE CONSERVACIÓN DISPONIBLES Y SU COMPOSICIÓN

- Plaqueta obtiene energía dos vías metabólicas:
85%: ciclo del ácido tricarboxílico
15%: glicólisis anaerobia
- **Sustrato principal:** ácidos grasos libres del plasma, al reducir plasma, aumenta glicólisis anaerobia, ácido láctico, cae pH y daña plaqueta

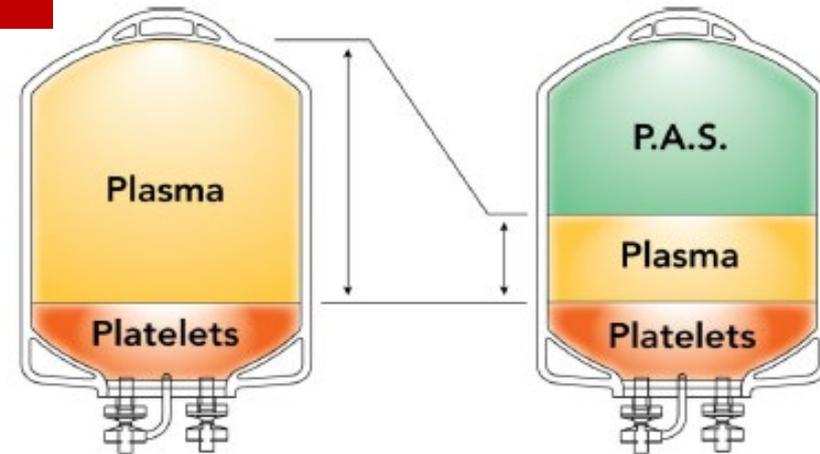


Requisitos para Reemplazo del Plasma Soluciones Aditivas

Neutralidad osmótica
(NaCl molaridad entre 75 y 120 mM)

Sustrato Energía

Efecto Búffer



Medio almacenamiento:
Plasma (10-50%)
PAS (50-90%).

Bertolini F. *Transfusion* 1989;29:605–609.

Bertolini F. *Transfusion* 1992;32:9–16.

Holme S. *Blood Cells* 1992;18:421–430.

Murphy S. *Trans Med Rev* 1999;13:153–163.

Guppy M. *Vox Sang* 1990;59:146–152.

Componente	Acción	Comentario	Referencia
Glucosa	Sustrato energía	Mayor volumen remoción plasma (80-98%). No incluida en PAS actual Carameliza esterilización vapor a pH neutro o alcalino, requiere pH ácido	Vox Sang 1990;59:146–152. Transfusion 1991;31:16–20. Transfusion 2006;46:835–840. Transfusion 2007;47:960–965.
Acetato Sodio	Sustrato energía y buffer	Metaboliza a CO2 en ciclo TCA, produce NADH genera ATP. CO2 con agua produce bicarbonato, menos ácido que glucosa)	Transfusion 1993;33:304–310. Transfusion 1992;32:152–156.
Citrato Sodio	Sustrato energía y buffer débil	Sustrato energía para ciclo TCA. Previene activación y coagulación	Transfusion 1993;33:301–303.
Gluconato y Fosfato Sódico	Buffer	Actúa como buffer Niveles altos ATP inducidos por fosfato mayor viabilidad	Vox Sang 2000;78:176–184. Vox Sang 2008;94:103–112.
Potasio y Magnesio	Reduce activación plaquetas in vitro Mejora función in vitro Reduce stress de membrana Reduce consumo glucosa (soporte energético) Conserva propiedad plaquetar hasta 13 días		J. Transfusion 2002;42:76–80. Vox Sang. 2008;94:96–102 van der Meer PF, de Korte D: Platelet additive solutions; in Sweeney J, Lozano M (eds): Platelet Transfusion Therapy. Bethesda, MD, AABB Press, 2013:75–118
Cloruro sódico: mantiene osmolaridad, balance fluidos o presión osmótica			Transfusion 2010; 50:1028–35
Calcio: mantiene gradiente potasio membrana plaqueta, reduce ESC e incremento CD62			Vox Sang 2010; 98: 415–422

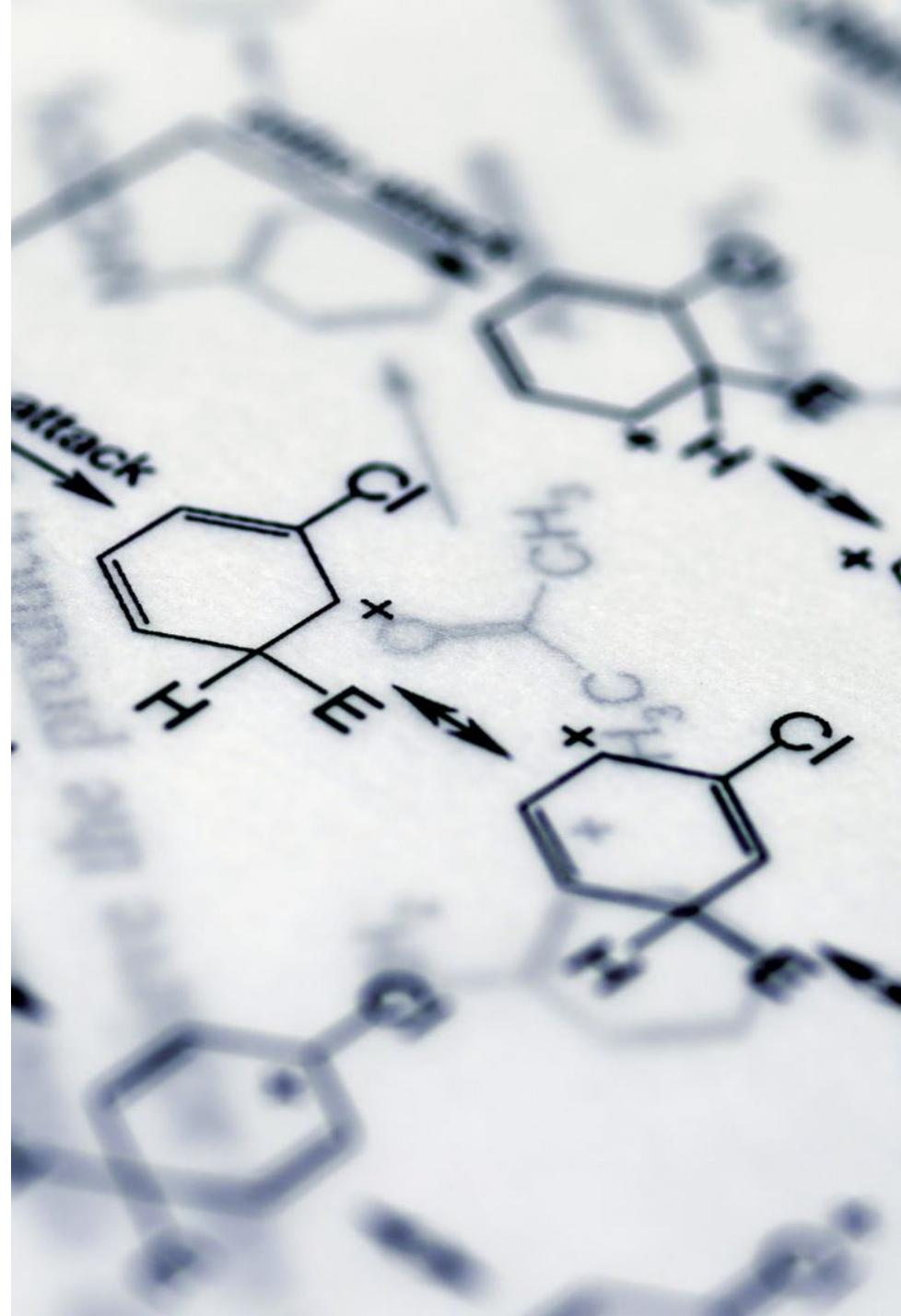
FORMULACIONES DE SOLUCIONES ADITIVAS

Na ⁺¹	140	176	170.2	192	141	133	173	183.9
K ⁺¹	5		3		5	5	5	5
Mg ⁺²	1.5		1.6		1.5	3	1.5	1.5
Cl ⁻¹	98	116	84.2	77.3	98	121	98	77.2
Acetate ⁻¹	27	30	21	32.5	27	15	27	32.5
Gluconate ⁻¹	23				23		23	
Glucose			15			30		
HPO ₄ ⁻²				28.2	0.5	4		28.2
Citrate ⁻³		10	14.2	10.8		7.5	11	10.8
Bicarbonat ⁻¹			44					
Ca ²⁺			1					
pH	7.4	7.2		7.2	7.4	5.4	7.0	7.2

Nombre ISBT 128	PAS-A PAS-1	PAS-B PAS-2	PAS-C PAS-3	PAS-D	PAS-E PAS-5	PAS-F	PASG
Nombre alternativo	PAS I	PAS-II SSP TSol	PAS-III Intersol	Composol-PS	PAS IIIM SSP+	IsoplatePlasmalyteA	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 ₂ (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 ₂ HCO ₃ (mM)	0	0	0	0	0	0	12

SOLUCIONES EN DESARROLLO

- Cantidad residual de plasma por debajo del 10% (5%)
- Contienen glucosa, bicarbonato, magnesio, magnesio, potasio, calcio, citrato, acetato, fosfato mantienen las propiedades de las plaquetas durante 7 días





VENTAJAS POTENCIALES DE LA UTILIZACIÓN DE PAS

- PAS permite contenido de plasma residual entre 30-40%, o superiores con ventajas en:
- Aumento disponibilidad plasma para fraccionamiento o transfusión-
- Reducción de reacciones

Alérgicas

TACO

Febriles

Hemolíticas ABO

TRALI

- Detección precoz de bacterias, menor formación de biofilms
- Tecnologías de inactivación de patógenos requieren CP en PAS
- Mejora de condiciones de almacenamiento
- Reducción de costes

APLICACIONES ESPECÍFICAS DE LAS SOLUCIONES PAS



Prolongación de caducidad



La sustitución del plasma mejora condiciones de calidad y prolonga vida media



7-13 días en Plasma-lyte



9 días en SSP+



7 días en solución dextrosa, potasio, magnesio, citrato, fosfato y acetato



Disminuye lesión de almacenamiento y el metabolismo plaquetar



(PASII, PAS-III, PAS-IIIM, y Composol) mantiene características calidad de plaqueta entre 7 a 12 días

MITIGAR LAS LESIONES CAUSADAS POR LOS PROCESOS DE REDUCCIÓN DE PATÓGENOS

Previene efectos inducidos por inactivación de patógenos (activan plaqueta y alteran capacidad almacenamiento)

Optimiza almacenamiento plaquetas tras inactivación:

- Fosfato, tampón durante la adición del amotosaleno (pH 4 a 6)
- Disminuye marcadores apoptóticos tras el tratamiento con riboflavina
- Mantiene producción lactato y el pH > 6,8

Algunas PAS funcionan mejor que otras

Resultados transfusionales comparables a las plaquetas en plasma



MITIGAR LESIÓN DE ALMACENAMIENTO A BAJA TEMPERATURA (FRÍO)

- A 4°C enlentece metabolismo, PAS ayuda en necesidades metabólicas con funcionalidad superior a temperatura ambiente
- Plaquetas conservadas en frío con caducidad de 3 días tienen **alta tasa de agregados** (30%) se evita con PAS
- Plaquetas a 4°C en PAS mantienen recuentos adecuados, pH, niveles de lactato y respuesta a agonistas durante 15 días, triplica su caducidad
- Plaquetas de aféresis en PAS cumple con los parámetros de calidad a 18 días y buenas capacidades funcionales 4°C a 21 días



RESULTADOS CLÍNICOS

Incrementos de recuento corregidos (CCI), sangrado

- Primeros PAS menores incrementos (+-20%)
- Más recientes: alarga almacenamiento de 5 a 7 días, diferencia CCI de 7-9%
- Plaquetas inactivadas:
- Requiere ajuste dosis por pérdidas en proceso para logro ICC comparables (3 buffy coats más)
- Ningún estudio ha mostrado peor eficacia hemostática.

Overview RCTs comparing platelets stored in plasma versus additive solutions

TRIAL		CCI 1 h		CCI 20-24 h	
De Wildt-Eggen <i>n</i> = 21 Transfusion 2000;40:398-403 [10]	Plasma	20.7 ± 8.5		11.5 ± 8.0	
	PAS II	17.1 ± 6.6	<i>p</i> < 0.001	9.5 ± 8.0	<i>p</i> < 0.05
EuroSPRITE <i>n</i> = 103 Blood 2003;101:2426-2433 [11]	Plasma/PAS II	14.9 ± 6.2		10.6 ± 7.1	
	PCT/PAS III	13.1 ± 5.4	<i>p</i> = 0.11	7.4 ± 5.5	<i>p</i> < 0.02
SPRINT <i>n</i> = 645 Blood 2004;104:1534-1541 [12]	Plasma	16.0		10.1	
	PCT/PAS III	11.1	<i>p</i> < 0.001	6.7	<i>p</i> < 0.001
PAS/PLASMA Study Kerkhoffs <i>n</i> = 168 Blood 2006;108:3210-3216 [13]	Plasma	13.9 ± 7.0		8.4 ± 6.9	
	PAS II	11.2 ± 6.4	<i>p</i> < 0.004	6.8 ± 6.4	<i>p</i> < 0.09

REDUCCIÓN DE REACCIONES TRANSFUSION

- **REMOCIÓN PLASMA POR LAVADO ES EFECTIVA PARA REDUCIR REACCIÓN TRANSFUSIONAL**

Vo TD. Trans Med 2001;11:45–47.

Heddle NM. Transfusion 2002;42:556–566.

La eliminación de gran parte del plasma elimina citoquinas y proteínas.

- **COMPARACIÓN REACCIÓN ALÉRGICA PLAQUETAS PAS VS PLASMA**

192 transf de PLQ-BC en plasma a 12 pacientes

Tasa reacción 12%

132 transf de PLQ -BC en PAS II (35% plasma):

Tasa reacción: 5.3%

(P < 0.05)

de Wildt-Eggen J. Transfusion 2000;40:398–403.

354 transf PLQ-BC en plasma, 17 reacciones

Tasa reacción: 4.8%

411 transf PLQ-BC en PAS II, 9 reacciones to

Tasa reacción: 2.3%

P < 0.04

Kerkhoffs JLH. Blood 2006;108:3210–15.

Tasa reacción en 12 pacientes con **reacción alérgica recurrente**

42% con plaquetas por aféresis en plasma

0.63% con M-Sol (>90% reemplazo plasma)

Azuma H. Transfusion 2009;49:214–218.

Medidas para prevenir la hemólisis en receptores de plaquetas ABO incompatibles

PAS baja títulos de anti-A y anti-B, mejora manejo de inventarios y posiblemente reacciones hemolíticas.

- **Titulación de anti A y anti B, usar solo bajo título**
- **Reducción volumen de plasma a 90 ml o menos**
- **Reemplazar el plasma por solución aditiva**
- **Plasma ABO incompatible reemplazado por AB**
- **Plaquetas lavadas y resuspendidas en salina**

TRALI

+
•
0



En distintos estudios tamaño muestral muy pequeño para medir efecto beneficioso en TRALI y TACO.



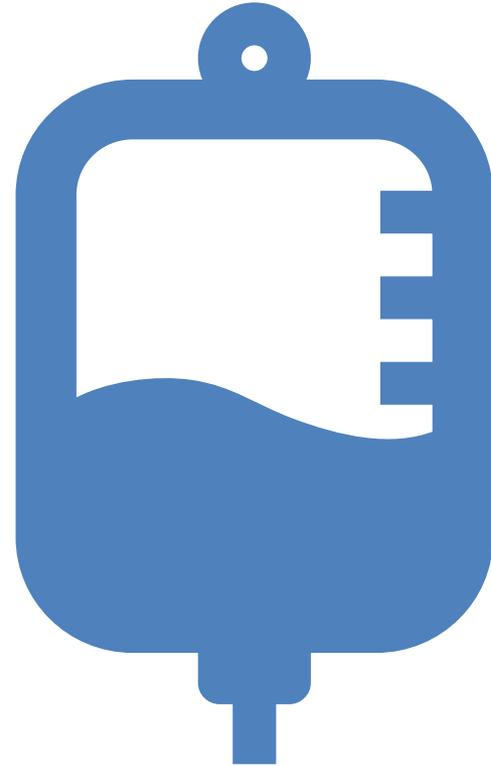
Cantidades cercanas a 10 mL plasma podrían ser suficientes



Reducir la cantidad de plasma y de anticuerpos podría ayudar?

SEPSIS

- Plaquetas en PAS aumenta 4 veces más la incidencia de infección bacteriana
- Reduce la formación de biofilms favorece crecimiento y detección precoz
- La erradicación de bacterias es más eficaz con reducción de patógenos en PAS



CONCLUSIONES

BENEFICIOS AL HOSPITAL

Menos reacciones (alérgicas, incompatibilidad ABO, TRALI?, sepsis)

Disminuye necesidad reducir volumen o lavar plaquetas en alergia severa

Logística simple tx plaquetas ABO incompatibles (plaquetas O en PAS a receptor A)

Mejora progresiva viabilidad con optimización de las fórmulas

BENEFICIOS EN MANUFACTURA

Mayor volumen de plasma para transfusión o fraccionamiento

Disminuye lesión por almacenamiento

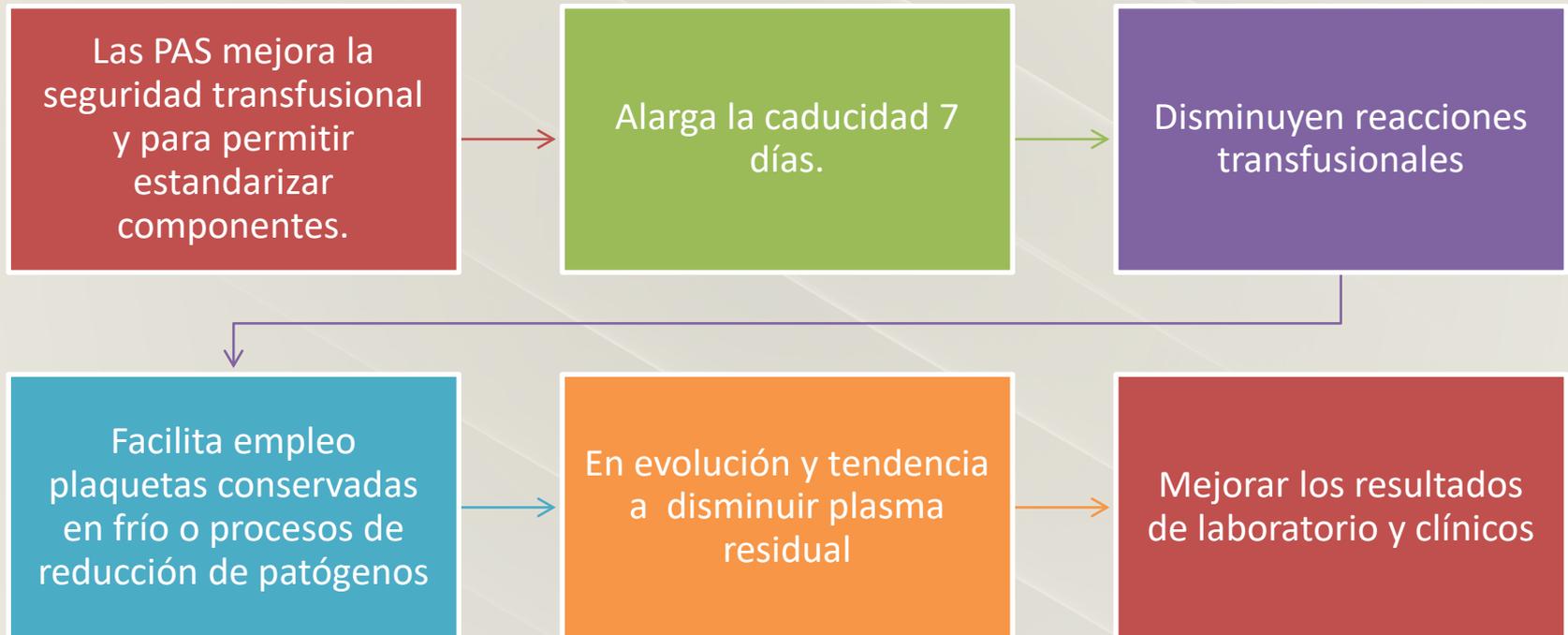
Disminuye efectos deletéreos de Reducción Patógenos y frío

Facilita detección bacteriana

Mejora viabilidad, potencial extensión vida útil (optimiza metab y reduce activación)

PLAQUETAS EN PAS DEBE CONSIDERARSE PARA PRODUCTO ESTÁNDAR

PERSPECTIVAS



Referencias

Skripchenko A, et al Transfusion 2017; 57: 349–356.

Van der Meer PF, et al Transfusion 2015; 55: 1900–1908.

Getz TM, et al. Transfusion 2016; 56: 1320–1328.

Bynum JA, et al. J Trauma Acute Care Surg 2017; 83:S9–S15.

Apelseth TO, et al. ISBT Sci Ser 2017; 12: 488–495.

Caram-Deelder C, et al. Transfusion 2018; 58: 121–131.

Drawz SM, et al. Transfusion 2015; 55: 1745–1751.

Andreu G, et al. Transfus Med Rev 2018; 32: 16–27.

Kreuger AL, et al. Transfusion 2017; 57: 657–660

Mays JA, et al. Blood Transfus 2017; 15: 153–157.

Van Hout FMA, et al. Vox Sang 2017; 112: 549–556.