

Bienvenidos al tercer número de **Salud Transfusional**, un boletín informativo del Programa de Hemovigilancia de la Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales – Red Sangre. Se presenta una síntesis sobre el enfoque clínico de una de las más importantes reacciones adversas transfusionales: la *refractoriedad plaquetaria*. A pesar de la gran cantidad de literatura médica y científica existente (1-6), no hay un consenso unificado sobre la identificación y manejo clínico de dicha entidad.

Sus comentarios y sugerencias pueden remitirlos a la oficina del Programa a nombre de Oscar A. Peñuela MD, (teléfono 3649090 extensión 9744, openue-la@saludcapital.gov.co Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C.

Refractoriedad plaquetaria

La falta de un incremento adecuado en el recuento plaquetario después de la transfusión (refractoriedad plaquetaria) es una complicación crónica que se presenta en el 5% - 15% de los receptores crónicos de plaquetas, especialmente aquellos pertenecientes a los servicios de oncohematología.

Lo anterior, aunado a las situaciones comórbidas vistas en estos pacientes, como infección, fiebre, esplenomegalia, uso de antibióticos y antifúngicos y, a las recurrentes transfusiones alogénicas de hemocomponentes a las que son sometidos, dispara el desarrollo de anticuerpos anti-HLA. En ocasiones menos frecuentes, los aloanticuerpos reaccionan contra los antígenos plaquetarios específicos (HPA) (7, 8). Ambos tipos de anticuerpos disminuyen la funcionalidad y sobrevida postransfusional de las plaquetas, agrupándose bajo la categoría de causas inmunológicas de la refractoriedad plaquetaria.

De otro lado, se han identificado ciertos factores no inmunológicos relacionados con una pobre respuesta a la transfusión de plaquetas: desarrollo de anticuerpos linfocitotóxicos; mujeres con 2 o más gestaciones; esplenomegalia; tratamiento con heparina; sangrado; fiebre; anfotericina; coagulación intravascular diseminada; irradiación gamma del componente, entre otros. En el caso específico de pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se han identificado los siguientes: enfermedad hepática veno-oclusiva; enfermedad injerto contra huésped; niveles altos de bilirrubinas;

irradiación corporal; niveles elevados de ciclosporina y tacrolimus (9, 10).

Al parecer, los factores no inmunológicos tienen un papel preponderante sobre los inmunológicos en la disminución de la efectividad de la transfusión plaquetaria. Sin embargo, es de resaltar la importancia de prevenir la formación de aloanticuerpos y de seleccionar plaquetas compatibles para los receptores aloinmunizados.

Se ha caracterizado la naturaleza de los anticuerpos relacionados con la refractoriedad plaquetaria: los anticuerpos anti-HLA, más que los anti-HPA, son la causa principal del fenómeno, especialmente aquellos dirigidos contra los epítopes clase I del HLA-A. Lo anterior implica que los procesos fisiológicos de procesamiento antigénico son un blanco específico de las terapias inmunes para reducir la incidencia de la refractoriedad plaquetaria. Las plaquetas expresan solamente antígenos HLA clase I y son un pobre estímulo de inmunización primaria. La exposición de antígenos HLA clase II presentes en los leucocitos por la transfusión o el embarazo parecen ser necesarios para el desarrollo de anti-HLA.

Los métodos para prevenir la aloinmunización plaquetaria incluyen el uso de componentes leucorreducidos o irradiados con luz UV. La irradiación UV interfiere con la presentación antigénica a los linfocitos T colaboradores y es una estrategia efectiva para prevenir la aloinmunización sin causar un efecto deletéreo aparente en la función o sobrevida postransfusional de las plaquetas. Adicionalmente, se ha demostrado que la leucorreducción universal por filtración de los componentes (recuento leucocitario $< 1 \times 10^6$) reduce, en grado variable, la incidencia de refractoriedad plaquetaria aloinmune (12). La relación costo-efectiva debe ser ajustada al riesgo particular de cada paciente. No se ha demostrado que limitar la exposición de donantes a los receptores de plaquetas (obtención por aféresis Vs. *pooles*) prevenga la inmunización primaria HLA (8).

Es útil evaluar la eficacia de la transfusión de plaquetas por su efecto sobre el sangrado clínicamente manifiesto, pero solamente si éste es causado por un déficit plaquetario. Obviamente, si el sangrado está presente, el cese de la hemorragia es el punto terapéutico final de la transfusión. Sin embargo, en ausencia de sangrado, el éxito de la transfusión de plaquetas se determina calculando la razón entre el

incremento en el conteo plaquetario postransfusional y el recuento pretransfusional.

Se debe tener en cuenta la corrección de acuerdo al área de superficie corporal, en metros cuadrados, de cada paciente (como una aproximación de la volemia). Otra fórmula, denominada el porcentaje de recuperación plaquetaria, ajusta el incremento plaquetario al volumen sanguíneo calculado.

CCI (incremento corregido del conteo plaquetario)

$$\text{CCI} = \frac{\text{Incremento del conteo plaquetario}/\mu\text{L} \times \text{ASC (m}^2\text{)}}{\text{Número de plaquetas transfundidas (x10}^{11}\text{)}}$$

Ejemplo: si un hombre, con un área de superficie corporal (ASC) de 1.73 m², incrementa su conteo plaquetario de 6000/ μ L a 50000/ μ L después de recibir 4×10^{11} plaquetas, entonces:

$$\text{CCI} = (55000 - 6000) \times 1.73 / 4 = 21193$$

Si se asume que el individuo tiene una volemia (V) de 5 L, el porcentaje de recuperación plaquetaria es:

$$\%PR = \frac{\text{Incremento del conteo plaquetario (x10}^9\text{/L)} \times V \text{ (L)}}{\text{Número de plaquetas transfundidas (x10}^{11}\text{)}}$$

$$\%PR = (55 - 6) \times 5 / 4 = 61.3\%$$

Se recomienda que el conteo plaquetario pretransfusional se haga lo más cerca posible del evento transfusional para evitar imprecisiones en los cálculos.

El conteo postransfusional se realiza al cabo de 30 – 60 minutos y después de 18 – 24 horas. Un pobre incremento plaquetario obtenido prontamente después de la transfusión es indicio de la destrucción inmune de las plaquetas; de otro lado, un recuento bajo al cabo de 1 ó 2 días indica generalmente el consumo terapéutico de las plaquetas.

El CCI esperado en una transfusión exitosa varía entre 10000 y 20000, aunque ciertos factores clínicos pueden mitigar la respuesta. Usualmente se define la falla en el tratamiento transfusional si el CCI es menor a 7500 al cabo de 1 hora. Para el caso del %PR el valor esperado se ha ajustado al 50%.

Se recomienda el siguiente enfoque terapéutico en un paciente con recuentos plaquetarios pobres: inicialmente, debe ser transfundido con plaquetas ABO compatibles recolectadas en un periodo inferior a 48 – 72 horas. Si el paciente continúa refractario al cabo de 2 transfusiones de plaquetas frescas ABO compatibles, se debe proceder a realizar la búsqueda de los anticuerpos responsables de la posible aloinmunización, así como la investigación de los

factores no inmunológicos que pueden causar en el paciente una pobre respuesta terapéutica (13).

Existen 3 estrategias básicas para el manejo de la refractariedad plaquetaria de causa inmune: 1) seleccionar donantes por aféresis HLA compatibles; 2) identificar anti-HLA específicos y seleccionar donantes por aféresis antígeno-compatibles; 3) reizar pruebas cruzadas pretransfusionales plaquetarias. Adicionalmente, se ha demostrado la utilidad clínica de identificar a nivel molecular los antígenos HLA. Cualquier estrategia es igualmente efectiva.

Desafortunadamente, aún con donantes seleccionados, 20% - 30% de los receptores tienen una respuesta pobre a la transfusión de plaquetas, lo cual se ha relacionado con: 1) causas no inmunes de refractariedad; 2) autoanticuerpos o anticuerpos relacionados con medicamentos; y 3) insensibilidad de las pruebas de identificación de anticuerpos. Se debe recordar que hasta el 40% de los pacientes pueden perder los anticuerpos anti-HLA con el tiempo (semanas, meses) a pesar de transfusiones continuas de plaquetas, por tanto, es aconsejable la determinación periódica de los anticuerpos en los receptores refractarios para valorar cuándo pueden volver a ser útiles las transfusiones de *pooles* de plaquetas en éstos pacientes.

En muchos pacientes, a pesar de tomar todas las medias posibles tomadas, continúan siendo refractarios a las transfusiones de plaquetas presentando sangrado que pone en riesgo su vida. En estos pacientes se deben considerar alternativas terapéuticas, como dosis pequeñas y frecuentes de plaquetas (3 – 4 unidades cada 6 – 8 horas), o la administración de IgG intravenosa, antifibrinolíticos o factor recombinante VII activado.

1. Rebullá P. Refractoriness to platelet transfusion. *Curr Opin Hematol* 2002;9:516-20.
2. Delafior-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2002;14:180-96.
3. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
4. Brand A. Alloimmune platelet refractoriness: incidence declines, unsolved problems persist. *Transfusion* 2001;41:724-6.
5. Sacher RA, Kickler TS, Schiffer CA, Sherman LA, Bracey AW, Shulman IA. Management of patients refractory to platelet transfusion. *Archiv Pathol Lab Med* 2003;127:409-14.
6. Phekoo KJ, Hambley H, Schey SA, Win N, Carr R, Murphy MF. Audit of practice in platelet refractoriness. *Vox Sang* 1997;73:81-6.
7. Rebullá P. A mini-review on platelet refractoriness. *Hematologica* 2005;90:247-253.
8. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med*. 1997;337:1861-1869.

9. Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting post-transfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106-14.
10. Ishida A, Handa M, Wakui M, et al. Clinical factors influencing posttransfusion platelet increments in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: a prospective analysis. *Transfusion* 1998;38:839-47.
11. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZS, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sanguinis* 1994;66:200-5.
12. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004;103:333-9.
13. Herman J, Benson K. Platelet transfusion therapy. In: Mintz PD, ed. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*, 2nd edition. Bethesda, MD: AABB Press, 2005.