

# **Sangre Fresca. Volver al pasado?**



**Dra Graciela León de González**  
**Banco Municipal de Sangre del DC**  
**gonzaleo@cantv.net**



# Almacenamiento de la sangre

- Permite acumulación de inventario
- Permite economía de escala en colección, procesamiento y evaluación
- Permite el desarrollo y utilización de controles de calidad
- Disminuye la transmisión de Sífilis y de ELVH

**Pero al almacenar la sangre.... estamos realmente transfundiendo GR de calidad? ..... Podría comprometerse la seguridad transfusional?**

# Para qué transfundimos glóbulos rojos?



- La indicación primaria de la transfusión de glóbulos rojos es la de restaurar o mantener la capacidad de transporte de Oxígeno para cubrir las demandas de los tejidos.
- Como estas demandas varían mucho entre los diferentes individuos, la simple medición de los niveles de Hb/Hto no es suficiente para determinar la necesidad de transfusión
- Los niveles de Hb postransfusión y la sobrevida a las 24 horas son los indicadores utilizados para establecer la efectividad de la transfusión

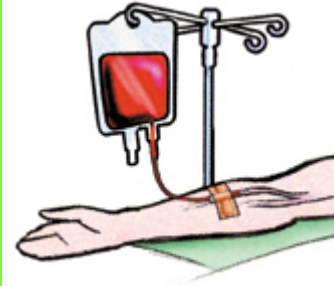
Depende del contenido de GR y del flujo en la microcirculación

# Lesión de Almacenamiento (No LR)

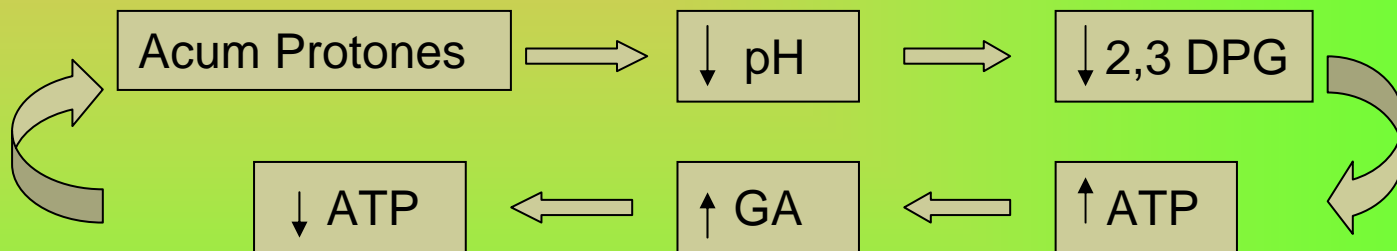


	CPD		CPD-A1				AS-1	AS-3	AS-5
Variable	ST		ST	GR	ST	GR	GR	GR	GR
Días de almacenamiento	0	21	0	0	35	35	42	42	42
% de GR viables (24 h PT)	100	80	100	100	79	71	76 (64-85)	84	80
pH (a 37°C)	7,20	6,84	7,60	7,55	6,98	6,71	6,6	6,5	6,5
ATP (% del inicial)	100	86	100	100	56 (±16)	45 (±12)	60	59	68,5
2,3 DPG (% del Inicial)	100	44	100	100	<10	<10	<5	<10	<5
K+ plasmático (mmol/L)	3,9	21	4,20	5,10	27,30	78,50	50	46	45,6
Hb plasmática	17	191	82	78	461	658	N/A	386	N/A
% de hemólisis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,5	0,9	0,6

# Consecuencias de la lesión de almacenamiento



- Daños oxidativos a nivel proteico con cambios en la estructura de la banda 3 y peroxidación lipídica
- Cambios apoptóticos con racemización de los lípidos de membrana y pérdida de la misma
- Producto de la glicólisis anaeróbica, hay acumulación de protones



- Cuando el superóxido producto de la liberación del Ox de la Hb, se combina con Fe y agua (Reacción Fenton) se produce radical hidroxilo que daña las proteínas y lípidos de membrana
- La disminución de pH y ATP: deformación del GR

Transfusion 2006;46:137-142

J Surg Res 2002;106:6-12

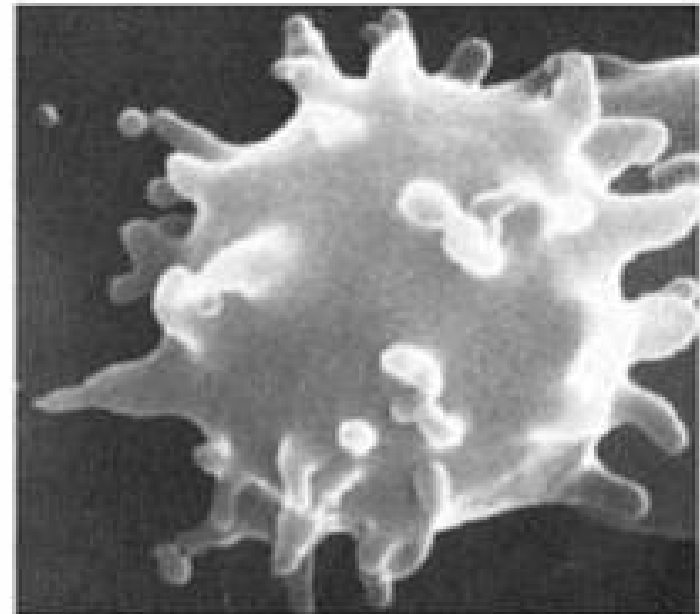
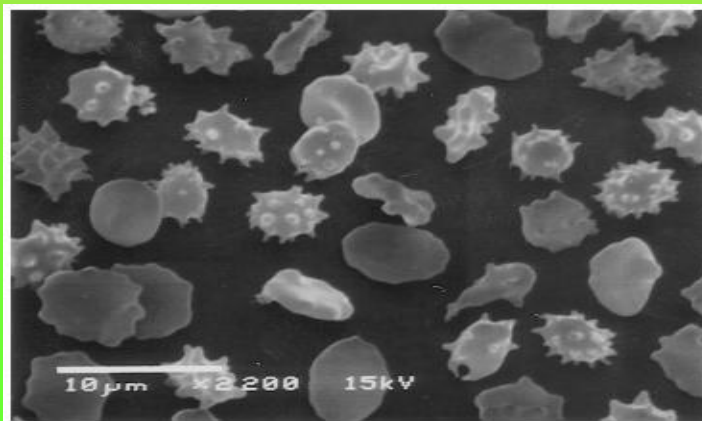
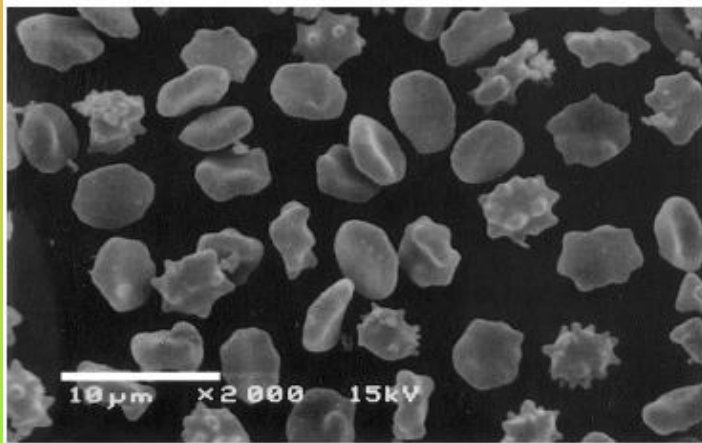
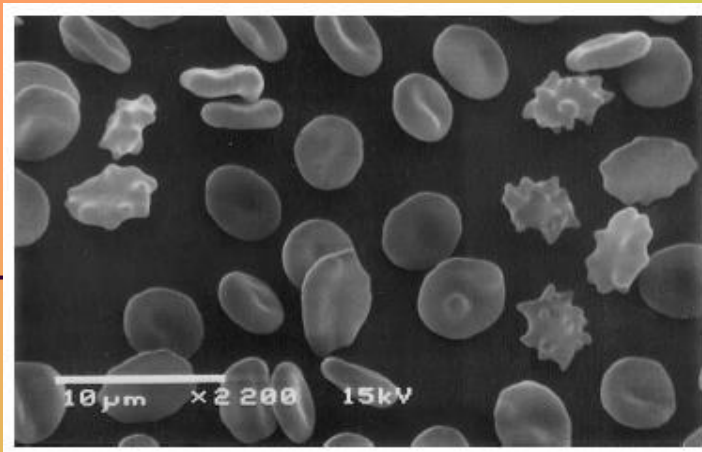
Transf Med Rev 2002;16:283-295

# Papel de los leucocitos

- En condiciones de conservación y refrigeración los leucocitos se activan antes de morir: Liberación de citoquinas
- Después de la muerte: liberación de fosfolipasa A2, que ataca los lípidos de membrana y produce lisofosfolípidos (dialkilglicerol, factor activante de plaquetas)
- La leucoreducción disminuye la formación de lisofosfolípidos y la deformabilidad de la membrana, así como los fenómenos de adherencia y enlentecimiento del flujo capilar



# Cambios en la forma y en la deformabilidad



J Surg Res 2002;106:6-12  
Transfusion 2006;46:143-152

# Consecuencias de la lesión de almacenamiento:



- **Viabilidad Celular:**
  - Cada día se pierde 1% de células viables.
  - Sobrecarga de células no viables para el SRE: Si un paciente recibe 4 Uds de GR almacenados, recibe casi 1 Ud de células muertas.

**Hasta el momento no se ha logrado la meta de viabilidad del 90% a los 42 días de almacenamiento: Se deben establecer nuevos estándares.**

- **Aumento de la afinidad del oxígeno por la Hb:**
  - Descenso de los niveles de 2,3 DPG se aprecia a partir de los 10d  
Se requiere <1 día para recuperar el 50-70% del 2,3 DPG y entre 3 días y 1 semana para su completa restitución. Tarda mas en pacientes con acidosis





# Son los GR almacenados, seguros?

- Muerte asociada a transfusión:
  - **Sobre crecimiento bacteriano en frío**
  - Altas concentraciones de potasio extracelular
  - **Unidades hemolizadas**
  - TRALI secundario a lisofosfolípidos inducidos por procesos oxidativos
  - **Hipercoagulación asociada a la infusión de microvesículas cargadas negativamente**

Crit Care Med 2006;34:S124-S131

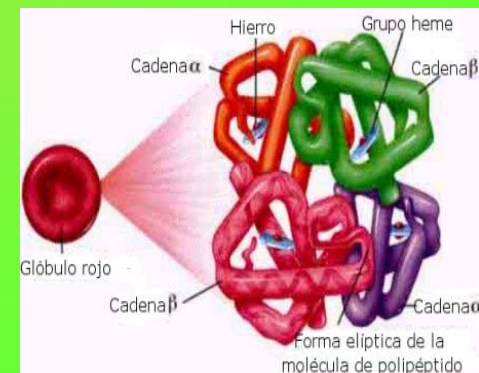
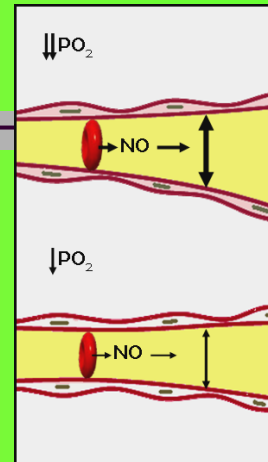
Transfusion 2006;47:599-607

Vox Sang 2009;96:93-103

# Son los eritrocitos almacenados, efectivos?



- Falla en su flujo a través de la microvasculatura
  - **Disminución de flexibilidad y deformabilidad (ectocitómetro), pérdida de la membrana (sistema capilar artificial), mayor adherencia**
  - Disminución de la liberación de vasodilatadores locales como el ATP y el ON (SON-Hb)
- Falla en la liberación de Ox
  - **Baja concentración de 2,3 DPG**



Vox Sang 2009;96: 93-103

Transfusion 2004;44:1626-34

# Perfusión microvascular exanguinando con GR frescos y GR almacenados (experimentos realizados en hamsters) Tsai, Cabrales, Intaglieta. Transfusion 2004;44:1626-34

**TABLE 1. Systemic variables before and after exchange protocol**

Variable	Baseline (n = 11)	Level 2 (n = 11)	Level 3	
			Fresh RBCs (n = 6)	Stored RBCs (n = 5)
Hct (%)	46.9 ± 2.5	18.8 ± 0.8* (0.39 ± 0.03)†	18.0 ± 0.6* (0.39 ± 0.02)	17.6 ± 0.8* (0.38 ± 0.01)
Hb (g/dL)	15.0 ± 0.9	6.2 ± 0.3* (0.41 ± 0.02)	5.9 ± 0.3* (0.40 ± 0.03)	5.7 ± 0.2* (0.38 ± 0.03)
Blood pressure (mmHg)	102.4 ± 6.6	90.5 ± 10.8* (0.88 ± 0.06)	84.4 ± 11.7* (0.83 ± 0.10)	83.2 ± 5.7* (0.81 ± 0.08)
HR (bpm)	431.5 ± 49.8	463.2 ± 27.3 (1.09 ± 0.11)	444.7 ± 11.5 (1.09 ± 0.15)	456.2 ± 19.5 (1.06 ± 0.10)
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	60.3 ± 6.2	76.9 ± 8.2* (1.29 ± 0.20)	86.1 ± 6.6* (1.50 ± 0.23)	79.6 ± 6.2* (1.27 ± 0.09)
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	60.9 ± 5.5	56.8 ± 7.9 (0.93 ± 0.16)	59.7 ± 5.8 (0.91 ± 0.14)	54.1 ± 3.7 (0.93 ± 0.07)
pH	7.35 ± 0.03	7.35 ± 0.04	7.36 ± 0.04	7.39 ± 0.05

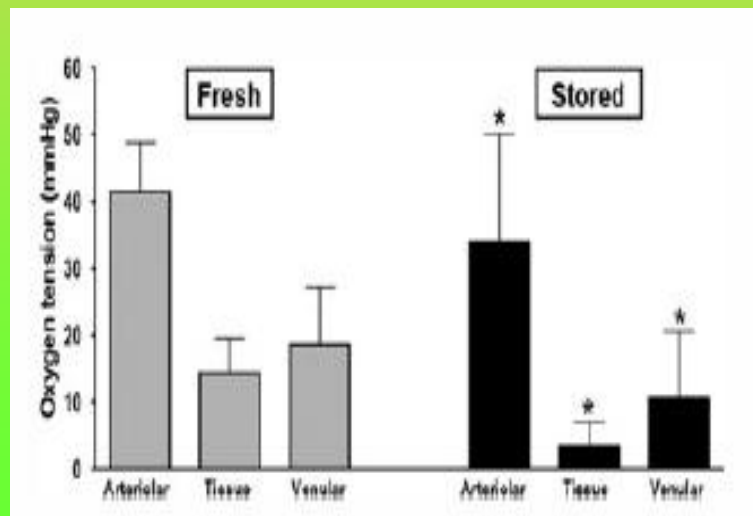
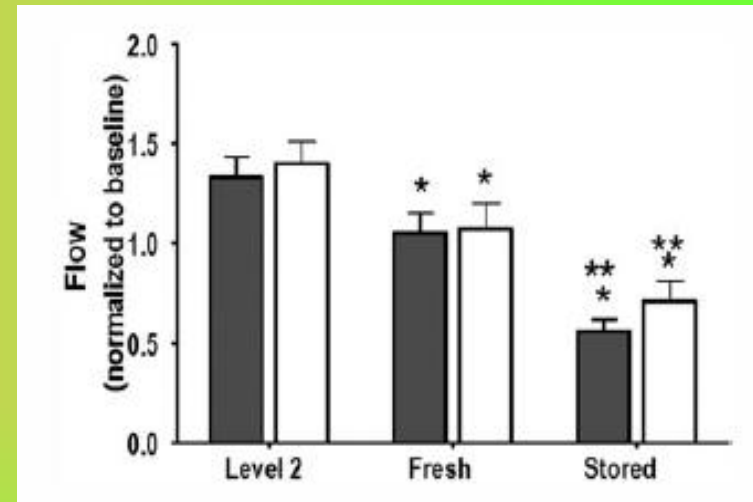
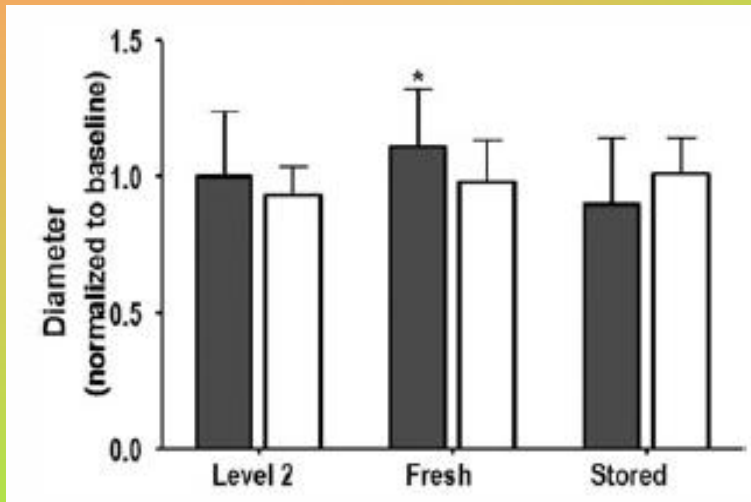
\* p < 0.05 relative to baseline.

† The numbers in parentheses are changes presented normalized relative to baseline.

n = the number of animals in each group.

# Perfusión microvascular exanguinando con GR frescos y GR almacenados

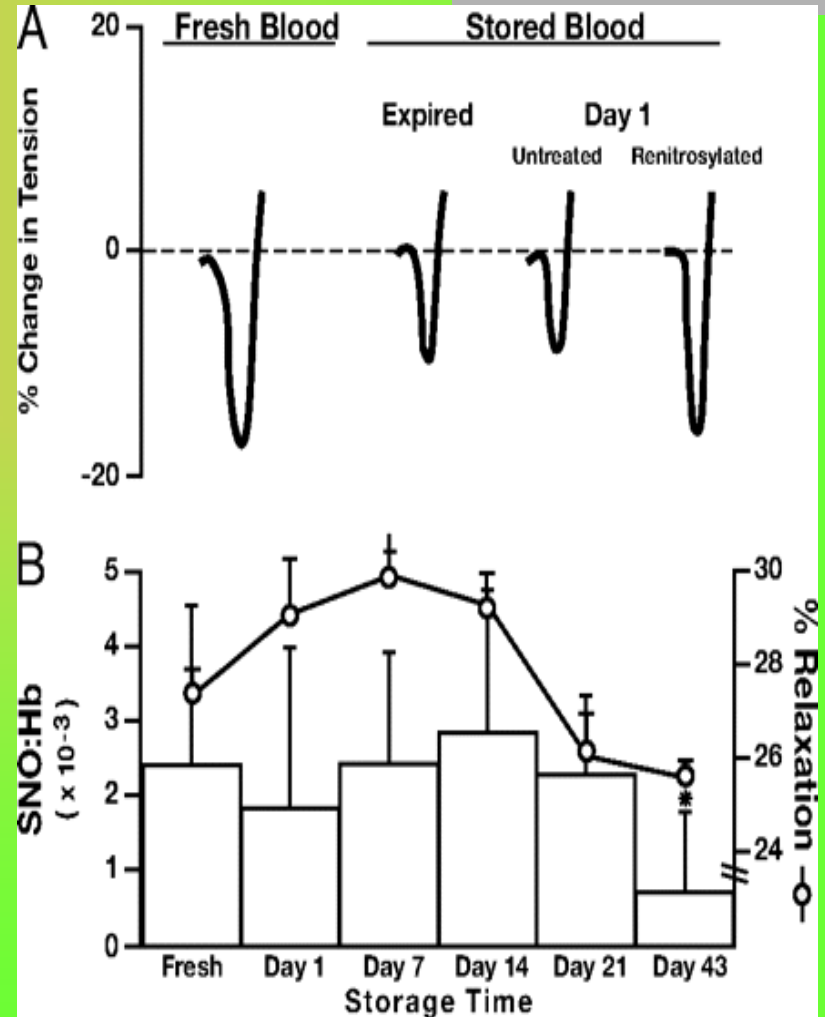
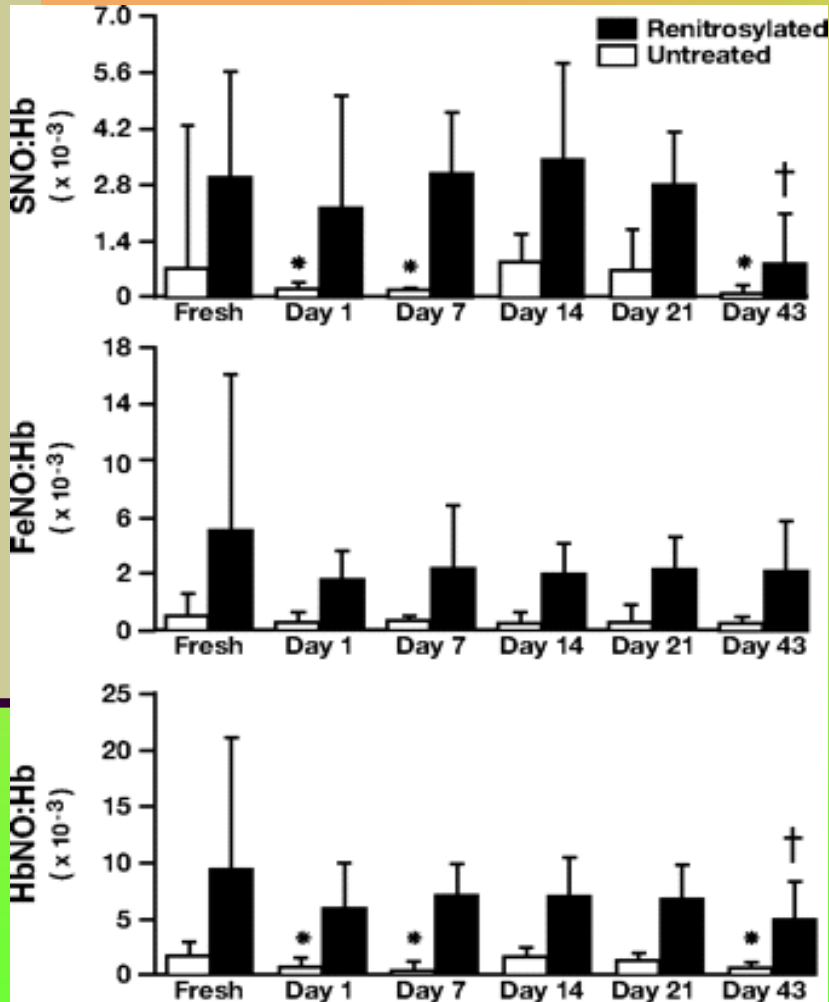
(Tsai, Cabrales, Intaglieta. Transfusion 2004;44:1626-34)



El flujo de la microvasculatura se redujo en un 63%, la densidad capilar funcional se redujo a 54%, la extracción de Ox en microcirculación fue 54% mas baja que con sangre fresca y los niveles de Ox tisular se redujeron a 3,5 mmHg comparado con los 14,4 mmHg de los GR frescos.

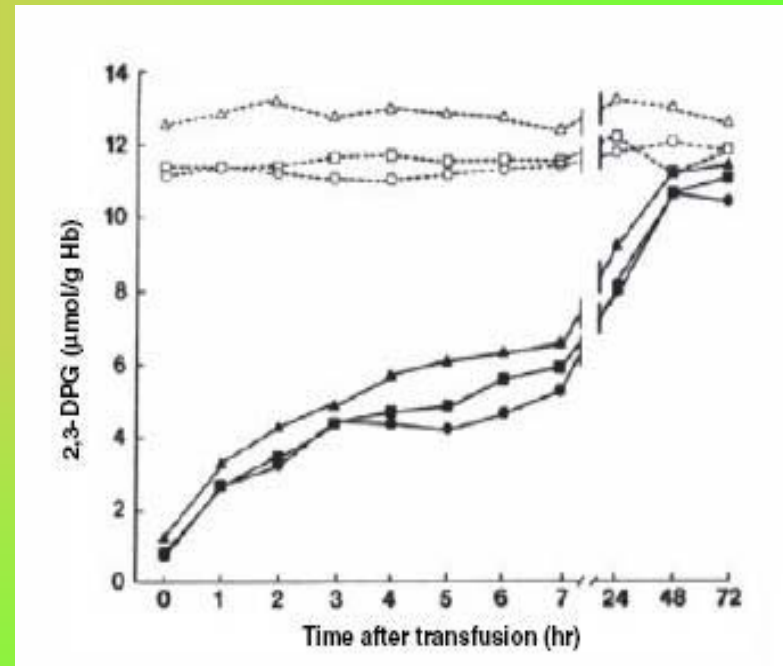
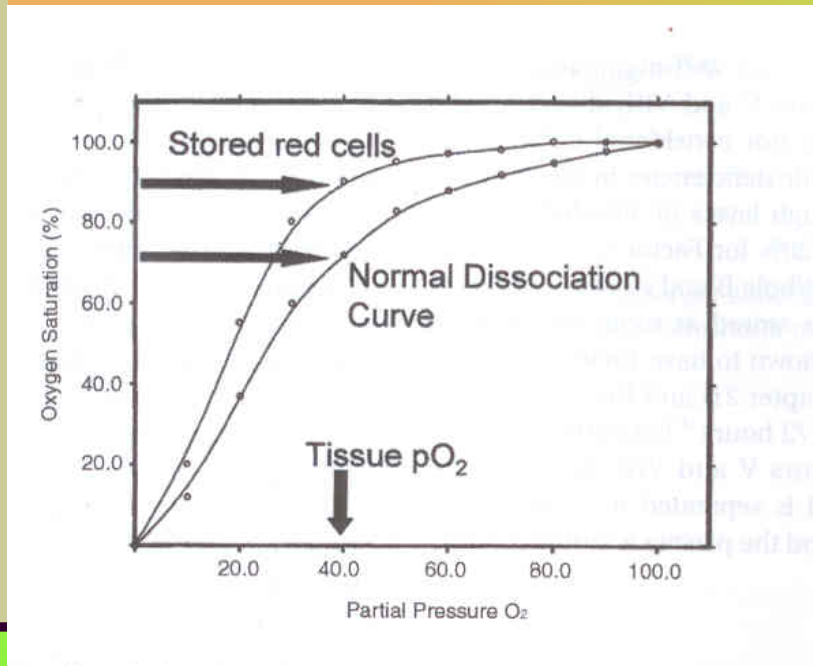
# Variaciones durante el almacenamiento

PNAS 2007;104:17058-62





# Consecuencias del descenso del 2,3 DPG: ¿Que tanto afecta la entrega del Ox a los tejidos?



Technical Manual, AABB - 2005

Br J Haematol 1989;71:131-6



**Múltiples estudios clínicos  
con resultados contradictorios**



# Planes Futuros



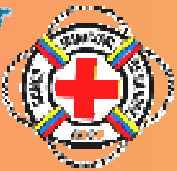
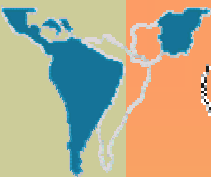
- **Lacroix y Col (Canadian Clinical Care Trails Group): ABLE Study**
  - **Pacientes con trauma en cuidados intensivos que requieran transfusión masiva. Un grupo recibirá sangre de < 8 días y el otro de > 8 días, con seguimiento hasta mortalidad y tiempo de hospitalización**
- **Steiner y Col (US National Heart, Lung and Blood Institutes's Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trails Network): Red Cell Storage Age Study**
  - **Pacientes de cirugía cardiovascular que requerirán transfusión. Se evaluará los cambios de disfunción orgánica múltiple y mortalidad.**
  - **Sub estudios perfusión espectral al momento de la transfusión (emenencia tenar y sublingual)**



# Conclusiones



- Los GR cambian durante el almacenamiento
- Una carga grande de acidosis, células anormales, productos de desecho pueden generar consecuencias patológicas
- El crecimiento bacteriano incrementa durante el almacenamiento
- Revisando las evidencias clínicas, por el momento no hay necesidad para cambio inmediato en las prácticas transfusionales
- Se necesitan mayores conocimientos en investigación básica y clínica.
- Nuevos productos vendrán pero se requiere de una guía y de un soporte



Me estoy estrenando en el trabajo y Ud?



Yo me estoy jubilando



Muchas Gracias



# Consecuencias del descenso del 2,3 DPG: ¿Que tanto afecta la entrega del Ox a los tejidos?

- Aparentemente el efecto de la depleción del 2,3 DPG es de reducción de un 15% en la entrega de Ox a los tejidos. Aunque es un efecto pequeño, cobra importancia cuando los niveles de Hto están muy bajos con gran limitación de la oxigenación tisular, pudiendo restringir el consumo de Oxígeno
- En modelos animales no se han podido reproducir estos hallazgos (s fresca vs s vieja)

Transfusion 2001;41:773-777

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H1071-H1079

# Pero... Estas alteraciones afectan al paciente?



- El plasma de los GR viejos induce la producción de superóxido en los neutrófilos y activa a las células endoteliales
- La sepsis parece alterar el flujo en microcirculación y la deformación del GR.
- La respuesta inmune alterada del paciente crítico unida a la transfusión de GR almacenados puede predisponer al SRIS, sepsis, FMO, elevación de la mortalidad.
- La Hb libre puede “barrer” al ON y producir vasoconstricción, trombosis, adhesión de leucocitos, diapédesis, permeabilidad vascular, injuria vascular, hipotensión, fallas en la oxigenación tisular

# Estudios Clínicos



- **Marik y Sibbad (1993)**, no encontraron mejoría en el consumo de oxígeno sistémico, después de transfundir sangre almacenada no LR en pacientes sépticos. Detectaron disminución del pH en mucosa gástrica e isquemia esplácnica (medida por tonometría), con sangre de más de 15 días
- **Purdy y Col (1997)** evaluaron pacientes sépticos en UTI: los no sobrevivientes fueron transfundidos con sangre mas vieja que los sobrevivientes
- **Zallen y col (1999)** encontraron desarrollo de FMO en individuos que habían recibido transfusión con sangre vieja no LR en las primeras 12 horas de su ingreso (Centro de trauma) vs los que recibieron sangre nueva.
- **Vamvakas y Col (2000)** no encontraron efectos deletéreos utilizando sangre almacenada en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular

JAMA 1993; 269:3024-9

Can J Anaesth 1997;44:1256-61

Am J Surg 1999;178:570-572

Transfusion 2000;40:101-109

# Estudios Clínicos



- **Officer y col (2002):** Los pacientes que recibieron sangre vieja no LR presentaron mayor índice de infecciones y mayor tiempo de hospitalización. Recomiendan la LR para resucitación en trauma shock.
- **Walsh y col (2004)** no encontraron diferencias en el pH de mucosa gástrica, ni en el CO<sub>2</sub>, ni en la perfusión, en pacientes con respiración asistida. La sangre utilizada fue leucodepletada y los pacientes no estaban sépticos.
- **Hébert y col (2005)** resultados preliminares en cirugía cardiovascular, los que recibieron sangre vieja tuvieron mayor morbi-mortalidad
- **Basran y col (2006)** en cirugía cardiovascular se complicaron más los que recibieron mas transfusiones (que recibieron mas sangre vieja), pero el análisis multivariable no pudo desconstruir el sesgo
- **Koch y col (2008)** El riesgo residual de recibir sangre vieja después de corregir el sesgo de muestreo no fue muy significativo

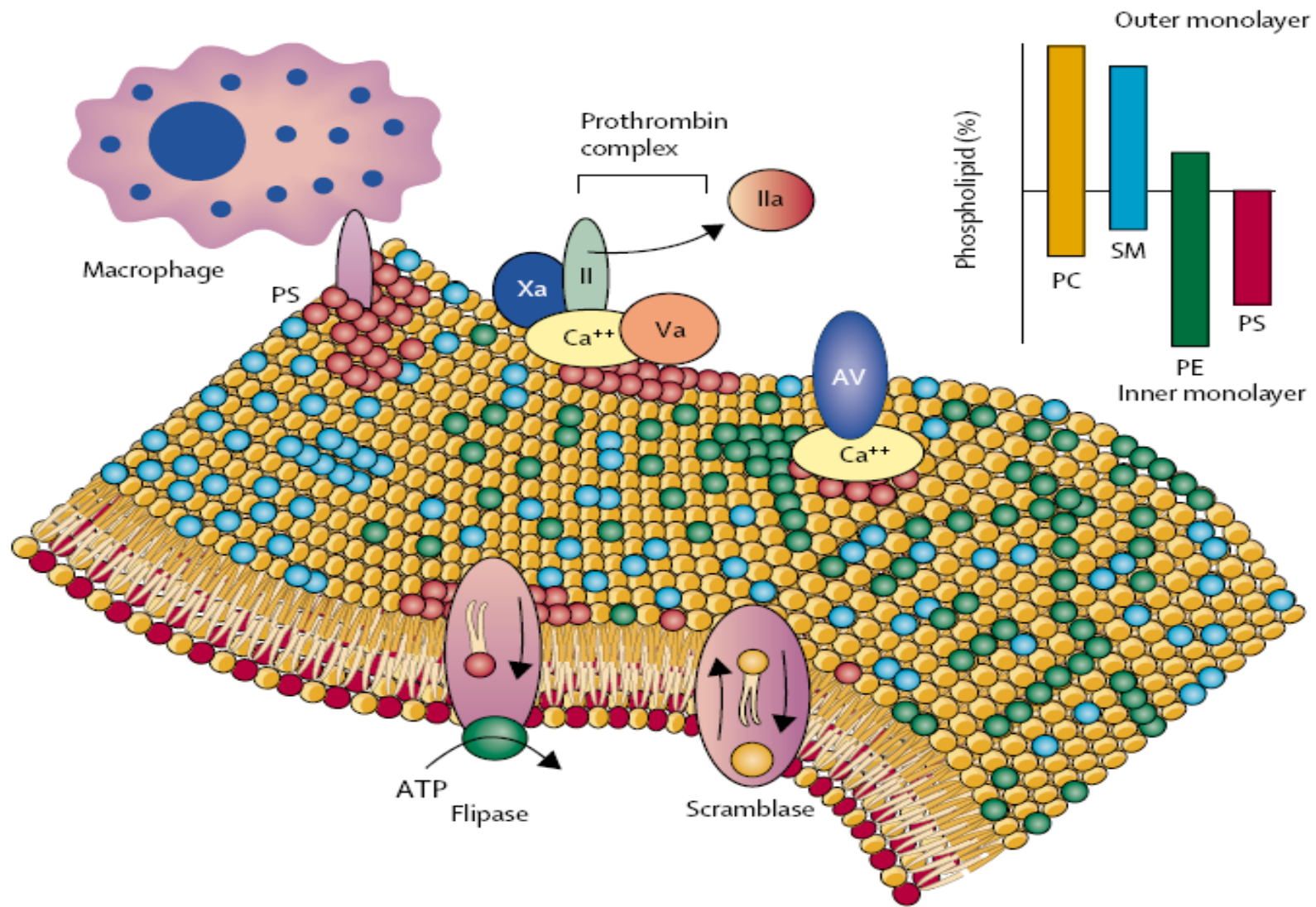
Arch Surg 2002;137:711-716

Crit Care Med 2004;32:364-371

Anesth Analg 2005;100:1433-1438

Anstn Analg 2006;103:15-20

EN Engl J Med 2008;358:1229-1230



Transfusion 2006;46:2014-2027  
 J Surg Res 2002;102:6-12