



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**LESIÓN DE ALMACENAMIENTO EN EL CONCENTRADO DE GLÓBULOS
ROJOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ALUMNA: CLAUDIA QUIROZ CANCINO
PROFESOR GUÍA: GUILLERMO RAMÍREZ TOBAR**

TALCA – CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

INDICE

	Página
RESUMEN.....	1
1 INTRODUCCIÓN.....	2
2 OBJETIVOS.....	4
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
3 METODOLOGÍA.....	5
4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
4.1 GENERALIDADES.....	6
4.2 CONSERVACIÓN DE GLÓBULOS ROJOS.....	7
4.3 CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS.....	8
4.4 LESIÓN DE ALMACENAMIENTO.....	9
4.5 LESIÓN DE ALMACENAMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO.....	11
4.6 TRANSFUSIÓN DE GLÓBULOS ROJOS.....	13
4.7 PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS.....	15
4.8 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS JÓVENES Y VIEJOS.....	18
4.8.1 ANEMIA.....	18
4.8.2 PACIENTES CRÍTICOS, CARDIACOS, QUIRÚRGICOS Y DE TRAUMA.....	20
4.8.3 RECIÉN NACIDOS DE PRETERMINO, NEONATOS Y PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	23
4.9 INFLUENCIA DE LAS MICROPARTÍCULAS EN LA CALIDAD DE LOS CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS.....	26
4.10 ESTRATEGIAS PARA MANTENER JÓVENES A LOS GLÓBULOS ROJOS.....	32
4.10.1 CRIOPRESERVACIÓN.....	33

4.10.2 ALMACENAMIENTO EN ANAEROBIOSIS.....	35
4.10.3 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LOS DONANTES DE SANGRE	
TOTAL.....	37
4.10.4 USO DE ÓXIDO NÍTRICO.....	38
4.10.5 USO DE ADITIVOS Y SOLUCIONES REJUVENECEDORAS.....	39
4.11 CONCLUSIONES Y FUTURO.....	43
5 BIBLIOGRAFIA.....	45

RESUMEN

La transfusión sanguínea segura es un proceso que involucra desde la entrevista a un donante hasta la administración del o los hemocomponentes obtenidos de dicha donación, pasando por la recolección, procesamiento y almacenamiento de las distintas unidades. El concentrado de glóbulos rojos es el hemocomponente más utilizado en terapia transfusional. Su almacenamiento se lleva a cabo bajo condiciones estrictas y estandarizadas, en un refrigerador a una temperatura de $4 \pm 2^{\circ}$ C, en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) que proporcionan un sistema cerrado para evitar cualquier tipo de contaminación variando el tiempo de almacenamiento según el tipo de la solución anticoagulante/conservante empleada al momento de la recolección de la sangre total; por ejemplo: CPD (Citrato- fosfato- dextrosa) 28 días, CPD-A (Citrato- fosfato- dextrosa- adenina) 35 días o además el uso de soluciones aditivas luego de su fraccionamiento, las cuales cumplen funciones de mejorar la supervivencia y función del glóbulo rojo como el SAG-Manitol en donde el almacenamiento se extiende hasta los 42 días luego de su extracción. Estas condiciones descritas no se igualan a las condiciones fisiológicas de circulación en nuestro organismo y es por esto que el eritrocito sufre algunas alteraciones físicas y bioquímicas denominadas lesión de almacenamiento. Referente a esto se discute una posible asociación negativa entre el almacenamiento, “edad de la sangre”, y los resultados obtenidos en la transfusión, temas que serán abordados en esta revisión bibliográfica.

1. INTRODUCCIÓN

La sangre es un líquido que recorre el organismo a través de unos conductos, los vasos sanguíneos, transportando células y elementos necesarios para la vida. La sangre lleva el oxígeno que recoge en los pulmones al resto del cuerpo, evita el sangrado y las infecciones, y controla multitud de procesos gracias a las proteínas y otros elementos presentes en el plasma. La cantidad de sangre está en relación con la edad, el peso, el sexo y la altura.

Una transfusión de sangre es la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor). Una transfusión de sangre puede salvar la vida del paciente, de ahí la necesidad de que los servicios de salud procuren mantener un suministro adecuado de sangre segura y garantizar que se utilice como corresponde.

El 42% de los 117,4 millones de unidades de sangre que se extraen en el mundo se donan en países de altos ingresos donde vive el 16% del total de la población. La tasa de donación de sangre por cada 1000 personas es de 32,6 en los países de ingresos altos, 15,1 en los de ingresos medios altos, 8,1 en los de ingresos medios bajos y 4,4 en los de ingresos bajos.

Actualmente, Chile tiene una tasa de donación de 17 por mil habitantes y la meta es alcanzar una tasa de 20 por mil habitantes. Además se sabe que hoy el 68% de la donación de sangre es por reposición, es decir, proviene de familiares o amigos de algún paciente transfundido, para devolver la sangre utilizada al banco. El 32% restante corresponde a una donación altruista. La meta es que Chile pueda aumentar esta cifra al 50% hacia el año 2020.

La transfusión de sangre se utiliza para tratar de resolver afecciones potencialmente mortales o que afectan la salud a corto plazo. El concentrado de glóbulos rojos se utiliza con mayor frecuencia en comparación a los otros hemocomponentes extraídos. Los concentrados

de hematíes en SAG-Manitol pueden conservarse hasta 42 días a temperaturas entre 1 a 6°C, cuando no indique otra cosa la etiqueta del producto; en ese caso la caducidad será modificada de acuerdo con las nuevas especificaciones del producto y ésta constará en la etiqueta.

En ocasiones la sangre se transfunde después del almacenamiento prolongado de estas células desde su extracción (aun así no superando el período máximo de almacenamiento de 42 días o según lo estipulado), por lo que hay un debate continuo sobre si la transfusión de sangre "más antigua" es tan beneficiosa como la transfusión de sangre "más fresca".

La sangre recogida en bolsas con anticoagulante se puede almacenar y transfundir a pacientes sin someterla a ninguna modificación, sin embargo esta técnica ha desaparecido desde finales de los años setenta, en cambio, se puede utilizar la sangre de manera más eficaz si se separa en sus componentes, tales como concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado. De este modo se pueden satisfacer las necesidades de varios pacientes a partir de una sola donación.

Los diferentes métodos de conservación se asemejan a condiciones fisiológicas y así provee un componente viable y funcional para aquellos que lo requieran. Diversas aportaciones se han realizado a partir de 1914 a la fecha modificando los anticoagulantes y aditivos para aportar una mayor sobrevida a los glóbulos rojos.

Conforme aumenta el tiempo de almacenamiento el efecto más importante es la pérdida progresiva de la viabilidad; esto se asocia a «lesiones de almacenamiento» definiéndose como los cambios que sufren los elementos celulares de la sangre posterior a su colección, procesamiento y almacenamiento previo a la transfusión con resultados que se manifiestan como afectación en la integridad funcional, en los mecanismos de agregación y liberación, rearrreglos en el citoesqueleto, en la exposición del fosfatidil serina, etc.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica actualizada al año 2019, a partir del año 2009, respecto de la lesión de almacenamiento en unidades de concentrado de glóbulos rojos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Recopilar información acerca de los diferentes aspectos del proceso de lesión de almacenamiento que ocurre en los concentrados de glóbulos rojos.
2. Analizar la información recopilada respecto de los diferentes aspectos del proceso de lesión de almacenamiento que ocurre en los concentrados de glóbulos rojos, en atención a los efectos clínicos relacionados al almacenamiento prolongado de este hemocomponente y a las técnicas para contrarrestar este envejecimiento.

3. METODOLOGÍA

Se realizará una revisión bibliográfica actualizada al 2019, considerando los últimos diez (10) años, acerca de la “lesión de almacenamiento en concentrados de glóbulos rojos”, realizando una búsqueda computarizada de artículos científicos, centrándose principalmente en recabar información desde PubMed, la cual es una base de datos de libre acceso y especializada en ciencias de la salud, con más de 19 millones de referencias bibliográficas, elegida por su amplia cobertura temática, terminología biomédica y su constante actualización.

La recopilación de la información se limitará a artículos con máximo diez años de antigüedad (a partir de 2009) y la selección de los artículos será en base a la pertinencia del título del tema a tratar, utilizando las palabras clave: concentrado de glóbulos rojos, lesión de almacenamiento en glóbulos rojos, edad de la sangre, transfusión de glóbulos rojos viejos versus nuevos, y sus equivalentes en inglés, con el fin de cumplir con los objetivos tanto generales como específicos.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 GENERALIDADES

El donante de sangre se define como un individuo que previo al cumplimiento de ciertos requisitos, da sin retribución económica y para fines preventivos, terapéuticos, de diagnóstico o de investigación una porción de su sangre de forma voluntaria, libre y consiente ^[1].

Para los centros de recolección de sangre, esta es un insumo básico que posee una vida útil limitada y cuya única fuente de obtención es el donante sano, por lo cual la selección de este, es un proceso crítico al momento de cumplir el objetivo de proporcionar un producto seguro y eficaz tanto como para el receptor de la donación, así como para evitar cualquier daño a la salud del donante ^[2]. La supervisión reglamentaria del examen de salud del donante, la recolección de sangre, el procesamiento de componentes, las pruebas, el control de calidad y el almacenamiento tiene como objetivo garantizar la pureza, potencia y seguridad del componente sanguíneo para el receptor de la transfusión ^[3].

La transfusión de concentrado de glóbulos rojos es una intervención terapéutica común con una considerable variación en la práctica clínica ^[4]. Está indicada para lograr un rápido aumento en el suministro de oxígeno a los tejidos, cuando la concentración de hemoglobina (Hb) es baja y/o se reduce la capacidad de transporte de oxígeno, en presencia de los mecanismos fisiológicos de compensación inadecuados ^[5].

El concentrado de glóbulos rojos es el hemocomponente más transfundido a nivel mundial. La historia de este componente se relaciona íntimamente con la historia de la

medicina transfusional y con los cambios ocurridos a través del tiempo relacionados al almacenamiento de la sangre ^[6-7].

4.2 CONSERVACIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

Los requerimientos de almacenamiento varían según el componente, los eritrocitos se almacenan a $4 \pm 2^\circ \text{C}$ variando el tiempo de almacenamiento según el tipo de la solución anticoagulante/conservante empleada al momento de la recolección de la sangre total; por ejemplo: CPD (Citrato- fosfato- dextrosa) 28 días, CPD-A (Citrato- fosfato- dextrosa- adenina) 35 días o además el uso de soluciones aditivas luego de su fraccionamiento, las cuales cumplen funciones de mejorar la supervivencia y función del glóbulo rojo como el SAG-Manitol en donde el almacenamiento se extiende hasta los 42 días luego de su extracción ^[8].

Para ser usados en un receptor, los glóbulos rojos transfundidos deben sobrevivir en la circulación y ser capaces de transportar eficientemente el oxígeno a los tejidos de manera normal ^[9]. La duración de una unidad de concentrado de glóbulos rojos se define como el tiempo de almacenamiento que permite recuperar como mínimo el 75% de los glóbulos rojos en el receptor de una transfusión a las 24 horas de efectuada esta ^[10]. La preservación ideal de eritrocitos debería ser una que permita su almacenamiento por un tiempo limitado sin alterar su viabilidad o su función ^[11].

Después de más de un siglo de mejoras, hace diez años un documento clínico retrospectivo muy discutido sugirió la posible asociación negativa entre el almacenamiento “edad de la sangre” y los resultados de la transfusión. Esta controvertida observación alimentó el debate sobre la posible relevancia clínica de la llamada lesión de almacenamiento, una amplia serie de alteraciones bioquímicas y morfológicas que sufren el concentrado de glóbulos rojos durante el almacenamiento en el banco de sangre ^[12].

4.3 CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS

La unidad de concentrado de glóbulos rojos (GR) es uno de los productos del fraccionamiento de la sangre total. La sangre total es recogida en soluciones anticoagulantes y suelen agregarse soluciones nutritivas al preparar las unidades de concentrado de GR con el fin de mejorar la viabilidad de estos y prolongar el tiempo de almacenamiento ^[13, 14].

La duración de una unidad de concentrado de GR se define como el tiempo de almacenamiento que permite recuperar como mínimo el 75% de los GR en el receptor de una transfusión a las 24 horas de efectuada esta ^[15]. La sangre total recolectada utilizando CPD (Citrato-Fosfato-Dextrosa) como anticoagulante, de la cual se preparan concentrados de GR suspendidos en la solución preservante ligeramente hipertónica SAGM (Sodio-Adenina-Glucosa-Manitol) pueden ser almacenadas por 42 días a 4 ± 2 °C ^[13,16]. El SAGM es una solución aditiva que permite extender el almacenamiento de las unidades de concentrado de GR gracias a su aporte de nutrientes y a la disminución de la hemólisis *in vitro* al actuar como estabilizador de la membrana del GR ^[17,18].

El almacenamiento de los concentrados de GR para su uso transfusional tiene como objeto maximizar el recurso y minimizar los efectos deletéreos, pero se han identificado cambios metabólicos severos en los GR durante el almacenamiento como aumento de potasio, de lactato y de la saturación de Hb por oxígeno con una concomitante acidificación del medio, la disminución de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y también la disminución de la capacidad de deformabilidad celular ^[15, 19, 20, 21].

4.4 LESIÓN DE ALMACENAMIENTO

Durante el almacenamiento, los GR están sometidos a cambios estructurales y metabólicos que reducen su funcionalidad y su viabilidad luego de ser transfundidos. Este daño, llamado *lesión de almacenamiento*, ocurre debido a que las condiciones en las que se almacenan los GR no equivalen a las condiciones normales y fisiológicas de estos en el cuerpo humano, lo cual representa un estrés para el GR y se traduce en que los mecanismos normales de senescencia se ven alterados [19, 22, 23, 24]. Debido a que estas condiciones son distintas a las fisiológicas y a que no todos los GR tienen la misma edad al momento de su obtención, es esperable que no todos los GR se encuentren en óptimas condiciones funcionales al último día de almacenamiento [15].

Durante el tiempo de almacenamiento y bajo las condiciones de conservación apropiadas para los GR se produce, entre otras cosas, un cambio en la morfología de una fracción de los GR, cambiando de su forma bicóncava normal a una forma esferoquinocítica. Este cambio es reversible luego de la transfusión, pero se torna irreversible cuando se transfunden GR que se encuentran al final de su periodo de almacenamiento. Se ha postulado además que este cambio morfológico sería parte de un proceso de eliminación de proteínas y lípidos oxidados mediante la liberación de microvesículas. La progresión de este cambio en la morfología puede ser medida utilizando un sistema de puntuación, mientras que la pérdida de la membrana se traduce en el aumento de la fragilidad osmótica [15, 18, 25, 26].

Al almacenar los GR en suspensión líquida a bajas temperaturas se disminuye el metabolismo, lo que permite que estos puedan ser almacenados durante períodos más largos de lo que sería posible a temperatura ambiente o a temperatura corporal. Los derivados metabólicos y de ruptura celular se acumulan en el fluido dentro del espacio cerrado de la bolsa que contiene a la unidad y los GR cambian su forma, pierden viabilidad y finalmente sufren lisis celular [27]. El potasio y la hemoglobina (Hb) aumentan su concentración en el sobrenadante y el pH disminuye. Los GR desarrollan protuberancias que progresan a

espículas de las que se desprenden microvesículas por racemización de los fosfolípidos de membrana con carga negativa, lo que se traduce en la consecuente pérdida de membrana debido a esta microvesiculación ^[28], lo que finalmente puede traducirse en la destrucción de estos ^[25].

Existe evidencia clínica que indica que el tiempo de almacenamiento de una unidad de concentrado de GR marca una diferencia en el valor biomédico de esta ^[29]. Entonces, la lesión de almacenamiento se traduce en una correlación negativa entre un mayor tiempo de almacenamiento y los resultados clínicos esperados de la transfusión de GR, disminuyendo el beneficio clínico para el receptor de la transfusión ^[30, 31, 32, 33]. Lo anterior sugiere que mientras más largo sea el periodo de almacenamiento menos efectiva es la sangre transfundida ^[34, 35], aunque aún no existe consenso real respecto del tema ^[36, 37].

Muchas de las investigaciones realizadas en este ámbito han sido cuestionadas respecto de su análisis estadístico o de su grupo de sujetos de estudio ^[15, 36, 38, 39]. Sin embargo, todas las investigaciones y sus resultados han puesto sobre la mesa el cuestionamiento sobre la calidad de los hemocomponentes entregados a los pacientes y su eficiencia biomédica debido a la evidencia existente sobre la disminución de la capacidad de oxigenación, la liberación de componentes dañinos como la Hb y ROS (especies reactivas del oxígeno) y la disminución en la capacidad de deformación de los GR en circulación ^[15, 21, 40].

Durante el periodo de almacenamiento se metaboliza glucosa suficiente para producir una cantidad de protones capaz de reducir el pH hasta el punto en que se puede inhibir el metabolismo. La baja del pH de los GR almacenados inhibe la producción de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) cuya concentración cae luego de los primeros 10 días de almacenamiento. También las concentraciones de ATP caen a niveles que no son compatibles con la viabilidad celular ^[25].

Además, a la temperatura de almacenamiento de los GR, la actividad de la bomba Sodio-Potasio ATPasa es limitada, lo que provoca una disminución en la concentración de potasio en el intracelular y un correspondiente aumento en el potasio extracelular. La alta concentración de potasio en el fluido de suspensión del concentrado de GR puede en ocasiones ser clínicamente importante, provocando arritmias cuando un concentrado de GR viejo se infunde en un volumen importante en la circulación central, pero esta pérdida de iones parece no tener ningún efecto directo sobre la viabilidad del GR [25].

4.5 LESIÓN DE ALMACENAMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO

El daño oxidativo a lípidos y proteínas contribuye al daño de los GR durante el almacenamiento [41]. Como ya se indicó, al aumentar el tiempo de almacenamiento se observa una disminución de la glicólisis (debido a la disminución de ATP), una caída de los niveles de NADH (que participa en la reducción de la metahemoglobina) y también una disminución del glutatión reducido (GSH), principal defensa antioxidante del GR [42]. Con la pérdida de membrana se disminuye la flexibilidad de los GR y por ende se ve afectada la capacidad de deformación celular alterando la microcirculación. La pérdida de proteínas de membrana y los cambios en la glicólisis hacen a los GR más vulnerables al estrés oxidativo y a la peroxidación lipídica [34].

El daño oxidativo, que corresponde a la oxidación y peroxidación de lípidos y proteínas causada por especies reactivas del oxígeno como radicales hidroxilo, peróxido y alcoxilo, es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de la lesión de almacenamiento. Los GR contienen una mezcla altamente reactiva de hierro (en la Hb) y de oxígeno (disuelto en el citosol y unido a la Hb). Los átomos de hierro en la Hb se deben mantener en un estado ferroso a fin de que puedan unir oxígeno de forma reversible. *In vivo*, el hierro ferroso en la Hb está protegido de la oxidación dentro del GR, pero cuando las células son removidas del

cuerpo y almacenadas en condiciones de refrigeración, los mecanismos de protección del GR pierden su eficiencia y la Hb se vuelve vulnerable a la oxidación ^[31].

Durante el almacenamiento, el anión superóxido puede interactuar con el hierro férrico y el peróxido de hidrógeno resultando en la formación de radicales hidroxilo que pueden atacar y dañar proteínas como Banda 4.1, Banda 3 y también lípidos de membrana ^[42, 43].

La Hb y los productos de su desnaturalización tienen un rol central en el desarrollo de daño oxidativo en los GR almacenados en refrigeración, sirviendo como catalizadores de este proceso ^[44, 45].

La Hb posee cuatro iones de hierro en forma ferrosa (2+), uno en cada una de sus cuatro subunidades, coordinados en el anillo de porfirina. Para cumplir su principal función fisiológica, cada molécula de desoxiHb une reversiblemente cuatro moléculas de oxígeno sin intercambiar electrones. Los GR mantienen un ambiente altamente reductor en su citosol para preservar el Hierro en su forma ferrosa y utilizan eficientemente enzimas para revertir la oxidación de la Hb.

Una pequeña fracción de oxiHb (1 - 2%) se auto oxida espontáneamente formando metaHb (hierro en estado férrico) y anión superóxido. En circulación, el hierro férrico (3+) de la metaHb es reducido nuevamente a ferroso por la enzima Citocromo b5 Reductasa unida a NADH. Bajo condiciones de almacenamiento refrigerado esta reacción se enlentece mientras que la formación de metaHb se ve favorecida por los GR con Hb parcialmente oxigenada. Una vez formada, la metaHb es inestable y se desnaturaliza fácilmente, primero a hemicromos reversibles, luego a hemicromos irreversibles y finalmente a globina y grupos hem libre (hemina). La estabilidad de metaHb puede verse comprometida aún más a

temperaturas de almacenamiento (desnaturalización fría, similar a la baja estabilidad termodinámica de la mioglobina) ^[46].

El hierro férrico en los hemicromos, los grupos hem libres y el hierro liberado desde los grupos hem pueden funcionar como reactivo de Fenton en el ciclo de HarberWeiss alimentado por peróxido de hidrógeno, generando radicales hidroxilo altamente reactivos los que atacan proteínas y ácidos grasos poliinsaturados de los lípidos ^[47].

4.6 TRANSFUSIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

La sangre es un producto limitado y escaso, que supone un esfuerzo humano y económico importante, que no se puede sustituir de forma artificial y requiere de múltiples cuidados a lo largo de la cadena donante-receptor. ^[48]

La promoción de las donaciones, independientemente de lo que se divulga por los medios masivos de difusión, se realiza día a día a través de charlas educativas en los diferentes servicios de los hospitales y con los donantes que acuden a los servicio de donaciones. También se apoya en material visual impreso para los murales y servicios clínicos sobre el uso de los componentes y la protección a donantes y receptores de sangre.

La transfusión de sangre es el procedimiento médico de incorporar sangre, o sus hemocomponentes, de donantes en el sistema circulatorio de un paciente (receptor). Es una estrategia utilizada frecuentemente con propósitos terapéuticos, y en ocasiones con fines preventivos, en diferentes escenarios hospitalarios ^[49]. Una transfusión de sangre puede salvar la vida del paciente, ya sea por pérdidas excesivas de sangre en cirugías o accidentes, o para proporcionar algún elemento necesario en caso de enfermedades que afecten la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. De ahí la necesidad de que los

servicios de salud procuren mantener un suministro adecuado de sangre segura y garantizar que se utilice como corresponde ^[50].

Entre las medidas de seguridad transfusional están aquellas encaminadas a evitar la reacción hemolítica aguda, es decir, las que aseguran la compatibilidad entre donante-receptor. Aunque comprenden tanto normas pretransfusionales como para la administración de los componentes sanguíneos en general, se definen como pruebas de compatibilidad las pruebas analíticas de laboratorio que se llevan a cabo para detectar posibles anticuerpos (Ac) en el receptor contra antígenos (Ag) en las células a transfundir. Estas incluyen diferentes estudios en el receptor, determinación de grupo ABO y Rh, anticuerpos irregulares y en concreto, las denominadas pruebas cruzadas, que se llevan a cabo en determinados casos entre suero del receptor y células del donante (hematíes o plaquetas) e investigan la presencia de posibles Ac en suero mediante su reacción en diferentes medios físico-químicos. ^[51]

Los clínicos se enfrentan a un reto fundamental: garantizar el suministro de la sangre que el paciente requiere evitando al máximo la aparición de complicaciones relacionadas con la transfusión ^[52]. Gracias a los esfuerzos realizados se han logrado niveles de seguridad inigualados hasta el momento ^[53].

La Terapia transfusional es de responsabilidad compartida entre el Banco de Sangre que debe realizar una selección cuidadosa de los donantes y estudiar la sangre con las pruebas que correspondan; la Unidad de Medicina Transfusional (UMT) que efectuará las pruebas pretransfusionales correspondiente e infundirá al paciente, y el médico tratante que la utilizará cuando esté plenamente indicada, ya que conoce sus riesgos y evalúa en conjunto los beneficios y riesgos.

En síntesis, la transfusión sanguínea es un recurso terapéutico necesario en la práctica clínica; no obstante, hay que utilizarlo racionalmente para minimizar los riesgos que conlleva [49].

4.7 PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LOS CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS

Las pruebas de tamizaje y la preparación de componentes actuales garantizan un alto grado de seguridad para el receptor [54], por lo mismo los centros de sangre son cada vez más sofisticados para minimizar los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas y maximizar la compatibilidad entre donante y receptor, y así evitar causas de reacciones post transfusionales adversas y evitar su aparición y/o recurrencia [55]. Ofrecer sangre lo más segura posible es una de las principales preocupaciones de los profesionales ligados a la transfusión.

En primer lugar los procedimientos de control de calidad son indispensables para asegurar la confiabilidad de los resultados emitidos por los laboratorios responsables del tamizaje serológico en bancos de sangre [56]. El escenario actual del tamizaje serológico para enfermedades infecciosas en bancos de sangre incluye el uso de pruebas serológicas cualitativas para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus linfotrópico humano de células (HTLV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis B (HBV) y *Treponema pallidum* por pruebas serológica para el caso de sífilis [57]. En los países de América Latina, endémicos para la enfermedad de Chagas, también se realiza el tamizaje para anti-*Trypanosoma cruzi*.

El tamizaje serológico se realiza utilizando pruebas sensibles y específicas, con metodologías ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) y CLIA (inmunoensayo de quimioluminiscencia) en la mayoría de los casos en plataformas

automatizadas para atender al gran volumen de muestras y al tiempo corto para emitir los resultados ^[58].

Sin embargo, el tamizaje debe obedecer a criterios estrictos para que pueda ser lo más eficaz posible, considerando que tiene limitaciones, las cuales están relacionadas con las características de los test diagnósticos utilizados y a los períodos de ventana de cada enfermedad.

De una donación de sangre se obtendrán tres productos: plasma, capa leucoplaquetar (de donde se obtendrán posteriormente las plaquetas) y concentrado de hematíes ^[59]. El principio básico de la preparación de componentes sanguíneos se basa en la centrifugación. Las distintas células que componen la sangre presentan diferentes tamaños y densidades ^[60]. Dependiendo de las condiciones de centrifugación se conseguirá separar los hemocomponentes mediante la transferencia a bolsas satélites que acompañan siempre a la bolsa utilizada para la donación. Por gravedad los glóbulos rojos que son los más pesados quedan en la parte inferior, en la mitad se quedan las plaquetas y en la parte superior de la bolsa el plasma ^[61].

Cuando se remueve el plasma de la sangre total los glóbulos rojos pueden ser usados como concentrado de glóbulos rojos o puede ser preparado en una suspensión de glóbulos rojos mediante la adición de una solución diluyente aditiva, la cual es formulada para mejorar la preservación de los glóbulos rojos y es transferida a partir de una tercera bolsa satélite a la bolsa original.

Con el fin de disminuir o evitar las posibles reacciones adversas asociadas a la transfusión de glóbulos rojos que se pudiera presentar, es que la mayoría de los bancos de sangre utiliza ya sea glóbulos rojos leucorreducidos, irradiados o lavados. Glóbulos rojos leucorreducidos

es un procedimiento que consiste en filtrar la sangre para remover los leucocitos de las unidades transfusionales y así evitar los efectos immuno-modulatorios asociados a la transfusión de glóbulos rojos. Los estudios existentes indican que el uso rutinario de estos glóbulos rojos con reducción del número de leucocitos disminuye la posibilidad de aloinmunización primaria a los antígenos leucocitarios ^[62] así como también lo sería disminuir la transmisión de virus, de reacciones febriles no hemolíticas, etc. ^[63]. Por otro lado se encuentra los glóbulos rojos irradiados, que son glóbulos rojos desplammatizados con linfocitos viables, que son sometidos a irradiación para prevenir la proliferación de células T transfundidas a los receptores con riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Y por último, los glóbulos rojos lavados que se trata de un producto que se utiliza sólo cuando el paciente ha tenido reacciones alérgicas severas y repetidas, en particular si se presenta déficit de IgA ^[64].

El almacenamiento es el sistema que permite guardar por un período que corresponde a la vida media de un producto sanguíneo en condiciones adecuadas a cada uno de ellos ^[65]. Los requerimientos de almacenamiento varían según el componente, los eritrocitos se almacenan a $4 \pm 2^\circ \text{C}$ variando el tiempo de almacenamiento según el tipo de la solución anticoagulante empleada; por ejemplo: CPD 28 días, CPD-A 35 días y SAG-Manitol 42 días ^[66].

Hoy en día, se han desarrollado un sistema de almacenamiento hermético y estéril para la recolección y separación de componentes sanguíneos, incluso adaptados para la preparación de unidades de transfusión para pacientes pediátricos. Se parte con una técnica totalmente aséptica desde la recolección de la sangre total hasta la transfusión propiamente tal, con el fin de evitar cualquier contaminación y prevenir cualquier reacción adversa en el paciente asociada al proceso ^[67].

4.8 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS JÓVENES Y VIEJOS

4.8.1 ANEMIA

La anemia, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como unos valores de hemoglobina $<13\text{g/dl}$ en varones adultos y $<12\text{g/dl}$ en mujeres no gestantes, altera la eficacia del aporte tisular de oxígeno y constituye una de las principales causas de complicaciones y mortalidad, necesidad de ingreso e incremento de la estancia hospitalarios y deterioro de la calidad de vida ^[68].

La anemia representa una de las patologías más prevalentes en la población general y constituye una entidad extremadamente frecuente en pacientes médicos y quirúrgicos de todas las especialidades ^[69]. La transfusión de sangre alogénica representa una medida eficaz en el manejo de la anemia, la cual tiene como objetivo minimizar los síntomas y complicaciones sistémicas asociados a la hipoxia y mejorar la calidad de vida y supervivencia, sin embargo, no está exenta de importantes complicaciones ^[70].

Se dice que una unidad de concentrado de hematíes debe incrementar los niveles de hemoglobina en 10 g/L y el hematócrito en 3% en un receptor de 70 kg de peso. Algunos estudios han sugerido que el riesgo de complicaciones después de la transfusión también aumenta cuando la sangre transfundida se ha almacenado durante largos períodos ^[71].

La transfusión de concentrados de glóbulos rojos (glóbulos rojos) es el tratamiento principal para los síntomas vasooclusivos agudos en la enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés). Según el estudio realizado por Philippe Chadebech se demostró que los efectos de las muestras de plasma de pacientes con SCD sobre el

concentrado de glóbulos rojos dependen de la condición clínica de los pacientes y la duración del almacenamiento de glóbulos rojos. Una disminución en el tamaño de los RBC y un aumento en la exposición a la fosfatidilserina se correlacionaron con la duración del almacenamiento de RBC. La condición clínica de los pacientes con SCD puede afectar negativamente la integridad de los concentrados de glóbulos rojos para transfusión, y esos efectos aumentan con un almacenamiento más prolongado. Además, se demostró que los concentrados de glóbulos rojos criopreservados se comportan de manera similar a los glóbulos rojos frescos cuando se desafían con muestras de plasma de pacientes con SCD en fase aguda. Estos datos proporcionan la primera evidencia de que los concentrados de glóbulos rojos nuevos almacenados por períodos cortos pueden ser más beneficiosos para los pacientes con SCD que los concentrados de glóbulos rojos que se han refrigerado por períodos más largos, en particular para aquellos que tienen síntomas agudos de SCD ^[72].

En pacientes con anemia crónica secundaria a Enfermedades hematológicas congénitas o adquiridas como la hoz, enfermedad de células falciformes (SCD), talasemia, mielodisplasia o anemia aplásica, se reconoce que la transfusión de glóbulos rojos "jóvenes" (fresco o criopreservado) es más rentable, sobre todo porque el período hasta la próxima transfusión suele ser más prolongado ^[73, 74].

Esto es fácil de entender si consideramos que la vida útil promedio de los glóbulos rojos transfundidos es aproximadamente 50-60 días y puede ser significativamente más corto en presencia de factores que reducen su supervivencia ^[75]. Existe un consenso entre las instituciones para estandarizar la norma de transfusión en estos pacientes. Sin embargo, son muy pocas las instituciones que tienen protocolos claros. Más instituciones sugieren transfusión de unidades de glóbulos rojos con menos de 15 días, aunque las políticas, prácticas y opiniones sobre los riesgos de las unidades más antiguas para pacientes con anemia crónica varían mucho ^[76].

Por otra parte se encuentra la anemia en pacientes críticos, donde Sakr et al, consigna que constituye un factor de riesgo para mortalidad y mayor estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el hospital ^[77]. Los pacientes críticos pueden tener anemia por disminución de la vida media de los GR y/o por disminución de su producción. En el caso de aporte excesivo de cristaloides, la hemodilución también podría contribuir a la anemia.

La etiología de la anemia en Unidad de cuidados intensivos (UCI) es multifactorial, destacando la anemia de la inflamación, los déficits nutricionales, la hemodilución y el aumento de las pérdidas. Dentro del aumento de las pérdidas puede destacar la toma seriada de exámenes de sangre ^[78]. Hasta 50% de los pacientes críticos recibirían transfusiones de GR durante su estadía en la UCI, siendo el promedio de Hb pre-transfusional aproximadamente de 8,5 g/dL y el promedio de transfusiones por paciente, de 5 unidades ^[79, 80].

4.8.2 PACIENTES CRÍTICOS, CARDIACOS, QUIRÚRGICOS Y DE TRAUMA

La decisión de realizar una transfusión en un paciente requiere siempre el conocimiento y balance de los beneficios y los riesgos. El beneficio puede usualmente observarse en forma inmediata, mientras que los efectos adversos si bien de igual forma pueden verse de manera inmediata también pueden ser retardados o difíciles de reconocer en presencia de otros factores que ocultan el cuadro clínico. Un meta-análisis de estudios observacionales que incluyó pacientes críticos, quirúrgicos y traumatizados, concluyó que los riesgos de las transfusiones superaban sus beneficios, encontrando un aumento en la mortalidad y en el desarrollo de infecciones, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica múltiple ^[81].

Murphy y colaboradores, utilizando un registro de población del Reino Unido, mostró que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que recibieron transfusión de eritrocitos tenían

más probabilidades de tener complicaciones isquémicas o infecciosas y eran menos propensos a sobrevivir ^[82].

Otro meta-análisis que incluyó fundamentalmente estudios observacionales de trauma y cirugía cardíaca, encontró un aumento del riesgo de muerte asociado al aporte de glóbulos rojos no frescos ^[83]. Pero un estudio retrospectivo posterior en pacientes críticos, comparó el efecto de transfundir glóbulos rojos frescos (almacenados por menos de 8 días) versus glóbulos rojos con almacenamiento habitual, no encontrando diferencias tanto en mortalidad como en morbilidad ^[59].

En el estudio publicado por Colleen Gorman Koch y colaboradores, donde se estipuló que la duración media de almacenamiento fue de 11 días para la sangre más reciente y 20 días para la sangre más antigua, se obtuvo que los pacientes que recibieron unidades de mayor edad tuvieron tasas más altas de mortalidad hospitalaria, intubación más de 72 horas, insuficiencia renal y sepsis o septicemia. Un compuesto de complicaciones fue más común en pacientes que recibieron sangre de mayor edad. Al año, la mortalidad fue significativamente menor en los pacientes que recibieron sangre más reciente. En conclusión en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la transfusión de glóbulos rojos que se habían almacenado durante más de 2 semanas se asoció con un riesgo significativamente mayor de complicaciones postoperatorias, así como una reducción de la supervivencia a corto y largo plazo ^[71].

Glance et al. en su estudio retrospectivo de 10.100 pacientes obtuvo que la transfusión de sangre en el entorno de la cirugía no cardíaca se asocia con un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días y complicaciones pulmonares, sépticas, heridas y tromboembólicas aumentando el riesgo de mortalidad y morbilidad asociada a dicha transfusión. En particular, los pacientes que recibieron una o dos unidades de eritrocitos tuvo un aumento del 29% de probabilidades de muerte y un 40 a 90% de aumento en las probabilidades de complicación pulmonar, sepsis, herida o complicaciones tromboembólicas ^[84].

Un estudio realizado por Kim Y en 2017 en pacientes sometidos a cirugía mayor gastrointestinal donde se identificaron a 1365 pacientes que se sometieron a una resección hepatopancreática o colorrectal recibieron ≥ 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos entre 2009 y 2014 en el Hospital Johns Hopkins. Se transfundieron un total de 5901 unidades de glóbulos rojos para una mediana de 2 unidades transfundidas por paciente. En total, 936 (68.6%) pacientes recibieron solo unidades de sangre que se habían almacenado durante menos de 35 días denominada sangre "fresca", mientras que 429 (31.4%) pacientes recibieron al menos 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos que se almacenó durante ≥ 35 días denominada sangre "mayor". Concluyéndose que la incidencia de complicaciones postoperatorias (42,7% frente a 28,3%) fue mayor entre los pacientes que recibieron sangre "mayor" frente a sangre "fresca" [85].

Weinberg et al. publicaron en 2008 un artículo en el cual los pacientes de trauma que requirieron más de una unidad de glóbulos rojos en las primeras 24 horas fueron distribuidos en grupos que recibieron unidades de glóbulos rojos determinadas como «jóvenes» las almacenadas durante menos de 14 días y «viejas» las almacenadas durante más de 14 días.. Después de incluir 1.813 pacientes, el resultado fue un aumento en la mortalidad directamente proporcional al número de unidades recibidas, factor potenciado por los que recibían unidades mayores de 14 días de almacenamiento a pesar de estar leucorreducidas. [86].

Este resultado es corroborado por Koch et al.3, quienes evaluaron el impacto en la transfusión de glóbulos rojos y su tiempo de almacenamiento: los pacientes que recibieron unidades almacenadas durante más de 2 semanas tuvieron un aumento en la mortalidad intrahospitalaria, mayor tiempo de ventilación mecánica, mayor incidencia de fracaso renal agudo y sepsis [87].

En contraste, otros estudios demostraron que no hay un aumento significativo en los eventos adversos incluyendo la mortalidad en pacientes de cirugía cardíaca que reciben unidades "viejas" o "jóvenes" de concentrado de glóbulos rojos. Un estudio de cohorte retrospectivo sobre pacientes de cirugía cardíaca cuya primera transfusión ocurrió entre 2007 y 2011, realizado por Desmarests M en 2016 donde se busca observar el efecto del tiempo de almacenamiento y el sexo del donante de los glóbulos rojos transfundidos en la supervivencia a 1 año en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, obtuvo como resultado del estudio de los 2715 pacientes de cirugía cardíaca, 85.1% estaban vivos después de 1 año. La edad de la sangre y el sexo del donante no se asociaron con la supervivencia y no hubo diferencia entre los pacientes transfundidos con sangre almacenada durante 29 días o más versus 14 días o menos ^[88].

En una revisión realizada por Shah se muestra ensayos recientes con 4.000 participantes en una variedad de poblaciones (cirugía cardíaca, pacientes críticos, pacientes hospitalizados y pacientes hospitalizados agudos). Los resultados de todos estos ensayos no han encontrado ningún beneficio clínico en el uso de concentrado de glóbulos rojos más frescos en comparación con concentrado de glóbulos rojos más antiguos o estándar ^[89].

En estos casos críticos la decisión de transfundir o no debe basarse en las condiciones propias del paciente, parámetros, valoración clínica, estado hemodinámico y tisular ^[84].

4.8.3 RECIÉN NACIDOS DE PRETÉRMINO, NEONATOS Y PACIENTES PEDIÁTRICOS

En la transfusión pediátrica debemos tener en cuenta que tanto los valores normales del recuento sanguíneo como la volemia y la capacidad de adaptación del sistema circulatorio y respiratorio a las agresiones son distintos de los del adulto y que además, cambian de forma rápida con el tiempo medida que avanza la edad. En los niños pretérmino, neonatos y bebés

se debe mantener las extracciones de sangre al mínimo para no causar iatrogenia. Igualmente, en los niños más pequeños, se debe pedir al banco la división de los productos en alícuotas para reducir la exposición del niño a distintos donantes ^[64].

Los estudios recomiendan que las transfusiones de sangre en algunos pacientes, como recién nacidos y niños, deben ser de concentrado de glóbulos rojos de períodos de recolección recientes (al más siete días), a fin de preservar las características originales del hemocomponente y evitar los efectos perjudiciales causados por su almacenamiento ^[90, 91].

El ensayo de la edad de los glóbulos rojos en bebés prematuros (ARIP, por sus siglas en inglés) trató de abordar la cuestión de si los glóbulos rojos almacenados más antiguos son perjudiciales para los neonatos. En este ensayo multicéntrico, 377 neonatos prematuros con un peso al nacer inferior a 1250 g se asignaron al azar a recibir unidades de concentrado de glóbulos rojos almacenados menos o igual a 7 días o unidades de concentrado de glóbulos rojos de emisión estándar (almacenamiento hasta 42 días) ^[92]. Los pacientes de ambos grupos recibieron una mediana de 4 transfusiones, con el nuevo grupo de concentrado de glóbulos rojos que tiene una edad media de almacenamiento de 5,1 días y el grupo de concentrado de glóbulos rojos de emisión estándar que tiene una antigüedad media de almacenamiento de 14,6 días. Como resultado no se presentó diferencias entre los 2 grupos en cuanto a mortalidad, morbilidad e infecciones. Aunque el ensayo proporciona pruebas de que el uso de concentrado de glóbulos rojos “nuevos” no mejora los resultados en neonatos prematuros, no resuelve todas las preocupaciones sobre el uso de concentrado de glóbulos rojos almacenados más antiguos y aún se necesitan más estudios en este grupo de pacientes ^[93].

Un estudio realizado por Dhabangi estudió el efecto de la transfusión de glóbulos rojos con una duración de almacenamiento más larga versus más corta en los niveles elevados de lactato sanguíneo en niños con anemia grave. Fue un ensayo aleatorizado de no inferioridad de 290 niños (de 6 a 60 meses de edad). Los pacientes fueron asignados al azar para recibir unidades de glóbulos rojos almacenados de 25 a 35 días frente a 1 a 10 días. Todas las

unidades fueron leucorreducidas antes del almacenamiento y los pacientes recibieron una dosis de 10 ml / kg de glóbulos rojos. En conclusión se obtuvo que en niños con acidosis láctica debida a anemia grave, la transfusión de una unidad de almacenamiento más prolongado en comparación con las unidades de concentrado de glóbulos rojos de almacenamiento más corto no produjo una reducción inferior de los niveles elevados de lactato en sangre ^[94].

Hasta el 50% de los niños críticamente enfermos en UCI pediátricas (UCIP) reciben al menos una transfusión de glóbulos rojos ^[95], donde la evidencia acumulada sugiere que las transfusiones de pacientes con UCIP están asociadas con un mayor riesgo de reacciones adversas ^[96]. Un estudio observacional prospectivo realizado por Camilla L'Acqua en 2015 en 100 niños críticamente enfermos en dos UCIP buscó comparar los efectos de las transfusiones de concentrado de glóbulos rojos, después de un período de almacenamiento, sobre indicadores de hemólisis, metabolismo del hierro e inflamación. Encontrándose en este estudio de niños críticamente enfermos, que la duración del almacenamiento de glóbulos rojos se correlacionó pobremente con los indicadores de hemólisis e inflamación. Y en cuanto a la duración del almacenamiento de concentrado de glóbulos rojos solo se asoció débilmente con la extensión de la hemólisis posterior a la transfusión, desarrollando concentraciones elevadas de hierro no unido a transferrina y hemoglobina libre en circulación ^[97].

Petterson JA realizó un estudio con mujeres que dieron a luz en hospitales de Nueva Gales del Sur, Australia, entre julio de 2006 y diciembre de 2010. Se incluyeron en la población de estudio si habían recibido entre 1 y 4 unidades de glóbulos rojos durante el parto. Los datos de transfusión estaban disponibles para 2990 mujeres, con una edad media transfundida de 20 días. No hubo diferencias en la edad máxima de la sangre transfundida con y sin morbilidad grave. Concluyéndose que no se encontró relación entre la edad de transfusión de sangre y las tasas de morbilidad graves ^[98].

4.9 INFLUENCIA DE LAS MICROPARTÍCULAS EN LA CALIDAD DE LOS CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS

El espacio extracelular de los organismos multicelulares contiene soluciones de metabolitos, iones, proteínas y polisacáridos. Sin embargo, está claro que este entorno extracelular también contiene un gran número de vesículas móviles limitadas a la membrana para las cuales sugerimos el término "vesículas extracelulares" (EV). Los EV incluyen exosomas, microvesículas (MV) inducidas por activación o apoptosis / micropartículas y cuerpos apoptóticos ^[99].

Las micropartículas o microvesículas son pequeñas partículas recubiertas con fosfolípidos que se liberan de las membranas plasmáticas celulares debido a los reordenamientos locales del citoesqueleto y la formación de brotes en la membrana causados por la activación o la apoptosis. Contienen proteínas de membrana y carga citoplásmica de la célula madre, y se encuentran en casi todos los fluidos corporales. Las micropartículas varían en tamaño, desde 50 nm hasta 1 μm , y tienen un índice de refracción bajo ^[100].

Aunque la liberación de cuerpos apoptóticos durante la apoptosis se conoce desde hace mucho tiempo, el hecho de que también células perfectamente sanas eliminen las vesículas de su membrana plasmática ha sido recientemente apreciado ^[99].

Los niveles elevados de micropartículas son detectables en un tercio de los donantes de sangre normal ^[101] y podrían indicar condiciones subclínicas. En consecuencia, los niveles de micropartículas alta en productos de la sangre donada pueden ser incompatibles con los receptores vulnerables ^[102].

La generación de micropartículas resulta de un cambio en la asimetría de la bicapa lipídica de la membrana celular. La generación fisiológica de micropartículas tiene lugar concomitante con la apoptosis de diferentes células, y la presencia de micropartículas en la sangre de individuos sanos es aparentemente constante ^[103].

Hay varios factores que desencadenan la formación de MP durante el almacenamiento de glóbulos rojos, que incluyen el esfuerzo de cizallamiento (debido al contacto cercano entre los glóbulos rojos en la bolsa de almacenamiento), los efectos dependientes de los anticoagulantes, el estrés oxidativo, el índice de calcio y la estimulación proapoptótica ^[103].

Se estableció que el procesamiento de la sangre en sus componentes, que incluye la centrifugación, el procesamiento mediante diversos procedimientos de aféresis, la leucoreducción, la reducción de patógenos y, finalmente, el almacenamiento en diferentes medios y diferentes tipos de bolsas de sangre, puede afectar la generación y el contenido de micropartículas. Esto se debe principalmente a la exposición de la sangre recolectada a anticoagulantes / medios de almacenamiento y debido a las tensiones de cizallamiento o la activación, el contacto con superficies artificiales o la exposición a varios filtros de eliminación de leucocitos y tratamientos de reducción de patógenos. Dichas micropartículas son generadas artificialmente, y se agregan al grupo original de micropartículas recolectados del donante, donde pueden exhibir características funcionales específicas, ya que las micropartículas no son un elemento inerte de los componentes sanguíneos. Por lo que no es sorprendente que los roles y la funcionalidad de las micropartículas sea cada vez más relevantes para el campo de la medicina de transfusión ^[103].

También se sabe que la longitud de almacenamiento es decisiva para la génesis de micropartículas. Además, se ha descrito que la edad y el sexo del donante influyen en la liberación de micropartículas durante el almacenamiento, es decir, la sangre de donantes femeninos o mayores es más propensa a la formación de estas ^[103].

En el contexto de la transfusión, las micropartículas derivadas de eritrocitos se encuentran en los concentrados de glóbulos rojos. Su función no se ha dilucidado completamente y se considera un tipo de lesión de almacenamiento. Las características principales de las micropartículas derivadas de eritrocitos (EMP) son similares a las de las micropartículas derivadas de otras células ^[105].

En medicina transfusional, al ser considerada una lesión por almacenamiento de glóbulos rojos, pueden estar involucrados en algunos de los efectos descritos en pacientes transfundidos con sangre almacenada durante más de 21 (o 30) días. Las micropartículas derivadas de eritrocitos se han implicado en la senescencia de los glóbulos rojos ^[108] y también se ha propuesto que desempeñan un papel en el estado similar a la apoptosis ^[107].

Hoy en día, las micropartículas son un gran "punto de acceso". Se estudian como: 1) biomarcadores para diagnóstico y pronóstico; 2) monitorear la eficacia terapéutica y la estratificación del riesgo del paciente, así como la medicina personalizada; y por supuesto, 3) diversas aplicaciones terapéuticas emergentes. Sin embargo, en medicina transfusional, se consideran un riesgo para evitar. Dado que las micropartículas se producen con mayor frecuencia en períodos de almacenamiento más largos, la diferencia entre un concentrado de glóbulos rojos "viejo" y "joven" se debe hacer cuando sea clínicamente relevante para evitar las micropartículas en el producto transfundido ^[108].

La identificación de las micropartículas en una muestra, plasma o una unidad de transfusión de concentrado de glóbulos rojos se realiza principalmente mediante citometría de flujo ^[109]. Y estas micropartículas derivadas de los glóbulos rojos están relacionados con la aparición de varias patologías ^[110].

Durante su vida útil de 120 días, los glóbulos rojos pierden aproximadamente el 20% de su volumen a través de la emisión de vesículas, mientras que su concentración de

hemoglobina aumenta en un 14%. La vesiculación sería un medio para que los glóbulos rojos se deshagan de agentes dañinos específicos como la hemoglobina desnaturalizada, el complejo de ataque del complemento C5b-9, los neoantígenos de banda 3 o la inmunoglobulina G que tienden a acumularse durante su vida útil ^[111].

Elucidar el papel de las EMP representa un campo desafiante en diversas situaciones clínicas, particularmente en aquellas caracterizadas por hemólisis o activación endotelial como la enfermedad de células falciformes, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad aguda de injerto contra huésped e infección por malaria ^[112].

La enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) o drepanocitosis es una patología genética autosómica recesiva debido a una anomalía de la molécula de hemoglobina la que se produce por alteración estructural en las cadenas β , resultando la denominada Hemoglobina S (HbS) ^[113]. Se caracteriza por hemólisis crónica e isquemia recurrente debido a una oclusión microvascular después de la adhesión de eritrocitos y leucocitos al endotelio vascular. Además, la SCD se complica por la coagulación crónica y la activación endotelial. Las crisis vasooclusivas son causadas por el atrapamiento de eritrocitos y leucocitos en la microcirculación, produciendo obstrucción vascular e isquemia tisular. A pesar de que este proceso requiere de la polimerización de la HbS, el evento que gatilla la obstrucción vascular es de tipo inflamatorio y resulta de una interacción entre el eritrocito y el endotelio vascular, ocasionando episodios de obstrucción e isquemia que van seguidos de restitución del flujo vascular, lo que causa daño tisular mediado por la reperfusión. Además, se desencadena un stress oxidativo que conlleva a la sobreexpresión de moléculas de adhesión con aumento de la síntesis de citoquinas inflamatorias y leucocitosis ^[114, 115].

Se conoce que las micropartículas derivadas de eritrocitos tienen actividad procoagulante, esto podría explicarse por el hecho de que las micropartículas derivadas de eritrocitos expresan la fosfatidilserina (PS) de fosfolípidos aniónicos, que sirve para el ensamblaje de

los factores de coagulación en complejos activos para la generación de trombina ^[112]. En consecuencia, las micropartículas podrían tener un papel causal esencial en los estados hipercoagulables, según lo informado por Van Beers et al en la enfermedad de células falciformes. Los autores mostraron que, si bien el número de micropartículas derivadas de las plaquetas era estable, hubo un aumento en los micropartículas derivados de eritrocitos durante una crisis en comparación con el estado estable ^[116].

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno de células madre hematopoyéticas clonales que se manifiesta con anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea y trombosis ^[117]. La ausencia de dos proteínas ancladas con glicosilfosfatidilinositol (GPI), CD55 y CD59, conduce a la activación incontrolada del complemento que explica la hemólisis y otras manifestaciones ^[118]. En este caso, el aumento de los niveles de micropartículas procoagulantes circulantes derivados de hematíes hemolizados o plaquetas activadas, podría ser responsable del estado protrombótico, así como en sepsis, trombocitopenia inducida por heparina, púrpura trombocitopenica trombótica ^[119]. Si bien los niveles elevados de micropartículas circulantes podrían contribuir a la trombofilia, aún queda por aclarar su correlación precisa con los eventos trombóticos producidos, ya que la reducción de óxido nítrico debido en la hemólisis intravascular también contribuye a la trombogénesis en esta patología en cierta medida ^[120].

La Enfermedad Injerto Contra Huésped Asociada a Transfusión (EICH-AT) es una complicación poco reconocida e infrecuente descrita para esta práctica, que conlleva una alta letalidad tanto por su evolución como por el contexto clínico en que habitualmente se presenta, pues afecta fundamentalmente a pacientes inmuno-suprimidos, aunque también ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes bajo determinadas condiciones ^[121]. Las micropartículas derivadas de eritrocitos aumentan en pacientes que desarrollan enfermedad aguda de injerto contra huésped después del trasplante de células madre, aunque el mecanismo no está claro.

También se han observado niveles elevados de micropartículas derivadas de eritrocitos en casos de infección parasitaria por malaria, especialmente con *Plasmodium falciparum*. En pacientes con malaria complicada, se ha observado que en las células endoteliales con activación inflamatoria o en apoptosis, se forman micropartículas que tienen propiedades proinflamatorias y procoagulantes que pueden ampliar la cascada inflamatoria. En los casos mortales por malaria cerebral se muestra aumento en estos factores, lo que sugiere que el daño apoptótico inducido por el parásito y una respuesta inflamatoria no regulada participan en su patogenia ^[122].

Los pacientes con talasemia intermedia (TI) también generan micropartículas y tienen otros hallazgos clínicos y de laboratorio significativos asociados con su generación. El nivel de micropartículas talasémico circulante (TIMP) es 4 veces mayor que el nivel normal. TIMPs tienen una estrecha relación con hemólisis intravascular, según lo indicado por la relación entre los niveles de TIMP y hemoglobina plasmática ^[123].

Por otra parte, las micropartículas derivadas del concentrado de glóbulos rojos están vinculados a la aparición de eventos adversos dependientes de la transfusión. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés) es uno de los eventos adversos más graves relacionados con la transfusión, con una alta morbilidad y mortalidad ^[124, 125].

Un estudio reciente postula que las micropartículas derivadas de eritrocitos probablemente sean mediadores para TRALI, ya que se ha demostrado que las micropartículas derivadas de eritrocitos pueden unirse y activar los neutrófilos, el complemento y la IgG se enriquecen las micropartículas derivadas de eritrocito en concentrado de glóbulos rojos "viejo" debido a la lesión de almacenamiento. La IgG unida a micropartículas derivadas de eritrocito y el complemento pueden activar los neutrófilos a través de receptores Fc. Estos dos eventos conducen al desarrollo de TRALI ^[126].

Se debe tener en cuenta que las prácticas de transfusión actuales conducen a la transfusión de miles de millones de micropartículas con cada unidad del componente sanguíneo (concentrados de glóbulos rojos, concentrados de plaquetas, plasma y crioprecipitado). Se necesita comprender qué potentes efectos fisiológicos, ya sean potencialmente beneficiosos (efectos hemostáticos) o más bien perjudiciales (reacciones trombóticas e inflamatorias agudas e inmunodepresión a largo plazo en pacientes tratados frecuentemente), pueden ser desencadenados por estos elementos subcelulares "ocultos" ^[103].

4.10 ESTRATEGIAS PARA MANTENER JÓVENES A LOS GLÓBULOS ROJOS

La función del almacenamiento de glóbulos rojos es mantener la funcionalidad y la viabilidad de los glóbulos rojos durante todo el período de almacenamiento aprobado. Sin embargo, la dificultad que comparten los medios de almacenamiento modernos es que la funcionalidad y la viabilidad de los glóbulos rojos se deterioran progresivamente durante el almacenamiento por tres mecanismos interrelacionados: metabolismo alterado; aumento del estrés oxidativo; y daño a la membrana ^[127].

El almacenamiento de glóbulos rojos induce cambios bioquímicos y biomecánicos progresivos que afectan la viabilidad de los glóbulos rojos, la deformidad, la capacidad de transporte de oxígeno y el flujo de la microcirculación ^[128].

Una estrategia de transfusión inadecuada no solo tiene un impacto clínico negativo, sino también consecuencias económicas significativas. Por lo tanto, se están haciendo esfuerzos para mejorar la vida útil, pero también la calidad de las unidades de RBC, a través de enfoques imparciales de caracterización de la unidad de concentrado de glóbulos rojos durante el almacenamiento.

4.10.1 CRIOPRESERVACIÓN

La capacidad de almacenar concentrado de glóbulos rojos (RBC) fuera del cuerpo ha sido considerada como una práctica que salva vidas durante muchos años. Más recientemente, el uso de RBC almacenados refrigerados en medicina de transfusión ha estado bajo una extensa evaluación. Durante el almacenamiento refrigerado, los glóbulos rojos se deterioran progresivamente ^[129] y la infusión de glóbulos rojos almacenados por un tiempo prolongado se ha relacionado con un resultado clínico adverso en términos de infecciones postoperatorias, duración de la estancia hospitalaria, insuficiencia orgánica múltiple y mortalidad ^[130].

La crioconservación apareció como un enfoque prometedor para mantener los RBC viables durante períodos prolongado, donde el almacenamiento a temperaturas ultra bajas detiene la actividad biológica de los glóbulos rojos, lo que permite que se conserven durante un mayor tiempo ^[131]. Sin embargo, se vio obstaculizada por la naturaleza costosa, lenta y menos eficiente, así como por la falta de familiaridad con el uso de glóbulos rojos crioconservados ^[132].

Para minimizar el daño por congelación, los aditivos crioprotectores son fundamentales. A lo largo de los años, se han investigado diferentes aditivos no permeables y permeables para la crioconservación de glóbulos rojos. Los aditivos no permeables, como el hidroxietil almidón y la polivinilpirrolidona, así como una variedad de glicoles y azúcares parecían prometedores porque se propuso que no era necesario eliminarlos de los glóbulos rojos descongelados antes de la transfusión ^[133].

Hasta la fecha, hay dos métodos de congelación aprobados para el almacenamiento de RBC. Por un lado, los RBC se pueden congelar rápidamente (es decir, se disminuye su temperatura en 100 ° C / min) mediante el método de bajo contenido de glicerol (LGM). Con

este método, los glóbulos rojos se congelan con una concentración final de aproximadamente 20% de glicerol (peso/volumen) y se almacenan a temperaturas inferiores a -140°C . Por otro lado, los RBC se pueden congelar lentamente (es decir, se disminuye su temperatura de 1 a $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$) mediante el método de alto contenido de glicerol (HGM). Con este método, los glóbulos rojos se congelan con una concentración final de aproximadamente 40% de glicerol (peso/volumen) y se almacenan a temperaturas entre -60°C y -80°C . En general, con estos métodos, la conservación de los glóbulos rojos se puede extender al menos por 10 años si se garantiza la temperatura de almacenamiento correcta ^[134,135].

La criopreservación prolonga la longevidad de los glóbulos rojos. Sin embargo, una vez descongelada, la vida útil de los glóbulos rojos es limitada. Los glóbulos rojos deglicerizados deben cumplir con ciertas pautas, la mayoría de las cuales son similares a las pautas para los glóbulos rojos almacenados refrigerados ^[134,135].

En los procedimientos de congelación / descongelación / desglicerización, es importante destacar que el proceso de lavado por desintegración reduce las sustancias perjudiciales, como los lípidos bioactivos, las citoquinas, el potasio y la hemoglobina libre, y elimina los leucocitos residuales que quedaron después de la reposición de la capa lustrosa ^[136].

Según los resultados obtenidos en el estudio realizado por Alex L. Chang en 2016, donde se evaluó el efecto de la criopreservación previa en aspectos de la lesión por almacenamiento de glóbulos rojos, sugiere que existe la posibilidad de intervenir en este proceso y prolongar la vida útil efectiva de estas unidades de concentrado de glóbulos rojos ^[137].

Hoy en día, los RBC criopreservados se utilizan principalmente en diferentes entornos donde la disponibilidad de RBC es limitada o impredecible: 1) práctica militar / campo de batalla; 2) para almacenar glóbulos rojos de grupos sanguíneos raros; 3) para cubrir los

suministros durante los déficits a corto plazo de RBC (como ocurre durante desastres naturales o civiles); 4) para transfusión autóloga de glóbulos rojos cuando se requiere la recuperación del conteo de glóbulos rojos antes de la cirugía; 5) para pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A ^[138, 139].

4.10.2 ALMACENAMIENTO EN ANAEROBIOSIS

La transfusión de concentrado de glóbulos rojos (RBC) es el principal componente de la terapia de la sangre destinado a corregir el déficit potencial en la oxigenación de tejidos y órganos vitales en pacientes con anemia grave. Para que los RBC suministren oxígeno a los tejidos, las células deben poder deformarse continuamente mientras atraviesan las redes de capilares ^[140]. Las propiedades bioquímicas y mecánicas de los RBC se deterioran progresivamente en el almacenamiento hipotérmico convencional, lo que lleva a una reducción significativa en la capacidad de los RBC almacenados para perfundir estas redes microvasculares. Para prevenir este deterioro inducido por el almacenamiento se ha buscado métodos para reducir el daño oxidativo experimentado por los glóbulos rojos durante el almacenamiento hipotérmico al desoxigenar los glóbulos rojos y luego almacenarlos en condiciones anaeróbicas ^[141].

Se ha demostrado que el almacenamiento anaeróbico de RBC disminuye la tasa global de desarrollo de la lesión de almacenamiento (por ejemplo, hemólisis, producción de vesículas y exposición a fosfatidilserina) y aumenta los niveles de ATP, la tasa de recuperación in vivo de 24 horas y el mantenimiento de niveles de 2,3-difosfoglicerato más allá de 3 semanas durante el almacenamiento y, en consecuencia, prolongar los tiempos de almacenamiento en un 50% (hasta 63 días) utilizando una variedad de soluciones aditivas ^[141, 142].

El grupo de D'Amici y colaboradores han demostrado que el daño oxidativo se produce tan pronto como en los primeros 7 a 14 días de almacenamiento de RBC, y que el daño puede

reducirse significativamente si los RBC se almacenan en condiciones anaeróbicas. Además, la tecnología de irradiación gamma e inactivación de patógenos produce ROS que induce la oxidación de los glóbulos rojos, lo que reduce la deformabilidad y la supervivencia de los glóbulos rojos in vivo ^[143].

Al combinar una solución de aditivos alcalinos con almacenamiento anaeróbico, observamos que el almacenamiento en condiciones anaeróbicas produce beneficios insignificantes en términos de niveles de adenosina trifosfato (ATP) ^[144]. Sin embargo, cuando el pH del aditivo RBC se redujo de 8.1 a 6.5, se observó una mejora significativa en los parámetros metabólicos y en la cinética de recuperación in vivo en condiciones anaeróbicas ^[142,144].

Burns JM y colaboradores en 2016 descubrieron que la capacidad de los RBC almacenados para perfundir una red microvascular artificial disminuía progresivamente con la duración del almacenamiento, tanto para los RBC almacenados convencionalmente como para los almacenados anaeróbicamente. Sin embargo, a lo largo de toda la duración del almacenamiento, la perfusión de la red para los RBC almacenados anaeróbicamente fue consistentemente más alta que la de los RBC almacenados convencionalmente ^[143].

En otro estudio realizado por Larry J. Dumont en 2016, donde las motivaciones iniciales para almacenar el concentrado de glóbulos rojos de forma anaeróbica fueron reducir las reacciones prooxidantes dependientes del oxígeno, se obtuvo que redujo el estrés oxidativo y retrasó el desarrollo de una lesión de almacenamiento ^[145].

4.10.3 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LOS DONANTES DE SANGRE TOTAL

El proceso de terapia transfusional comienza con una correcta selección del donante, inmediatamente antes de cada donación, estos serán evaluados para un reconocimiento de su estado de salud. Se utiliza para ello un cuestionario que se responde por medio de una entrevista realizada por personal adecuadamente entrenado para ello, que incluye todos los factores importantes que ayuden a identificar a las personas cuya donación pueda suponer un riesgo para su salud o para los demás.

Una vez que al donante se le es realizada la flebotomía, en la sangre recolectada se inicia una serie de cambios que alteran sus propiedades fisiológicas, en su mayoría provocadas por la energía y el estrés oxidativo, comprometiendo la eficacia de la terapia transfusional.

La ruta de las pentosa fosfato (PPP) es la principal generadora de equivalentes reductores antioxidantes (Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido, NADPH) en los glóbulos rojos. NADPH se genera por dos reacciones catalizadas por las enzimas limitantes de la velocidad de la PPP, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y 6-fosfogluconato deshidrogenasa ^[146], y en ese caso la protección de la membrana del glóbulo rojo y de la hemoglobina contra el daño oxidativo depende en gran medida de la actividad de G6PD. Es por esa razón que se cuestiona si los sujetos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD (-)), ~ 5% de la población en el área del Mediterráneo, deben ser aceptados como donantes de rutina a la luz del aumento del estrés oxidativo que sufren sus eritrocitos ^[147].

Según los resultados obtenidos por Brajovich en 2009 las alteraciones dependían de la duración del almacenamiento, de acuerdo con las observaciones previas de deficiencia de G6PD, informando que los glóbulos rojos antiguos que muestran la actividad más baja de G6PD se destruyen, mientras que los glóbulos rojos más jóvenes resisten los desafíos

oxidantes ^[148]. De hecho, a medida que los glóbulos rojos envejecen in vivo, la actividad de G6PD disminuye ^[149].

4.10.4 USO DEL ÓXIDO NÍTRICO

Un concentrado de glóbulos rojos que se almacena en el banco de sangre puede contener sustancias o metabolitos que provienen ya sea del sujeto donante (por ejemplo virus, factores de crecimiento, anticuerpos, leucocitos y tromboxanos), o sustancias que se producen dentro del recipiente que los contiene y que generalmente son productos del deterioro normal que sufre el eritrocito o como resultado del metabolismo normal que lleva a cabo esta célula ^[150].

Uno de estos metabolitos es el óxido nítrico, el cual bajo condiciones normales de un individuo puede formarse en los epitelios vasculares, atravesar la membrana celular del eritrocito y combinarse con la oxihemoglobina formando metahemoglobina (meta-Hb) y nitratos (NOx). La met-Hb, una vez formada, es un compuesto que presenta una afinidad menor por el oxígeno, lo que provoca una menor oxigenación de los tejidos. Por su parte, los nitratos que se forman pueden nuevamente, mediante reacciones de óxido-reducción con el hierro de la hemoglobina, formar nitritos que reaccionan con otras moléculas y las dañan ^[151].

Puesto que los eritrocitos que son preservados como concentrado de glóbulos rojos destinados a la transfusión sanguínea pueden ser una fuente potencial de meta-Hb y NOx para el receptor, el objetivo del estudio realizado por Gutierrez-Salinas fué determinar si el concentrado de glóbulo rojo que es preservados bajo condiciones óptimas en un banco de sangre presenta alteraciones en la concentración de NOx y metaHb a lo largo de treinta días de almacenamiento. Obteniéndose que la concentración de NOx se eleva gradualmente conforme pasa el tiempo y llega a ser de 96.28% con respecto del tiempo cero al igual como lo hizo la metaHb donde se presenta un aumento en forma gradual conforme pasa el tiempo

de almacenamiento y llega a ser, a los 30 días, de hasta 959% sobre el porcentaje de dicho metabolito que existe a tiempo cero ^[152].

La acumulación de ambos metabolitos anteriormente mencionados en el paquete globular puede ser altamente riesgosa para el paciente que lo recibe, ya que tanto la metaHb como los NOx pueden provocar hipoxia (en el primer caso) o alteraciones generales (en el segundo) relacionadas con los procesos fisiológicos normales del individuo ^[152].

En el estudio realizado por Gladwin se sugiere que la sangre almacenada y envejecida ha reducido capacidad de producir óxido nítrico, el que se requiere para mantener los niveles de nitrito en los glóbulos rojos. Es probable que las consecuencias patológicas de la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico produzcan vasoconstricción microvascular, activación plaquetaria y efectos pro-oxidantes y proinflamatorios. Estas vías pueden ser extremadamente relevante para el riesgo cardiovascular observado de transfusión de sangre envejecida ^[153].

Los estudios basados en modelos animales muestran que la suplementación con NO es un área prometedora para mejorar los eventos adversos de las unidades de glóbulos rojos transfundidas "antiguas"^[154]. Se necesitan estudios adicionales para examinar estas estrategias de restauración de NO y traducirlas en mejores resultados en pacientes transfundidos ^[155, 156].

4.10.5 USO DE ADITIVOS Y SOLUCIONES REJUVENECEDORAS

Uno de los pilares fundamentales de la cadena transfusional es la cadena de frío de la sangre el cual es un proceso sistemático para la conservación y el transporte seguro de la sangre desde que se extrae del donante hasta que se administra a un paciente que necesita

una transfusión. Se conoce como «cadena de frío» porque la sangre, por ser una sustancia biológica, debe mantenerse fría para reducir la contaminación bacteriana y prolongar su vida útil. La sangre entera está caliente tras la extracción, pero debe enfriarse a 4 °C y mantenerse a esta temperatura hasta el momento de la transfusión.

Los diferentes métodos de conservación mimetizan condiciones similares a las fisiológicas y así provee un componente viable y funcional para aquellos que lo requieran. Diversas aportaciones se han realizado a partir de 1914 a la fecha modificando los anticoagulantes y aditivos para aportar una mayor supervivencia a los eritrocitos ^[157].

Durante una donación de sangre se extraen alrededor de 450 mililitros, que cuando se utiliza solución conservante se recogen en 63 mililitros citrato, fosfato, dextrosa (CPD). Tras someter a la bolsa a una centrifugación intensa y extraer el plasma y la capa leucoplaquetaria, por último se añade una solución conservante constituida por glucosa, adenina, cloruro sódico y manitol (SAG-Manitol) donde el concentrado de glóbulos rojos puede conservarse hasta 42 días a temperaturas entre 1 a 6 grados centígrados, cuando no indique otra cosa la etiqueta del producto ^[158].

A pesar de décadas de mejoras tecnológicas significativas, el almacenamiento de glóbulos rojos (RBC) en condiciones de banco de sangre todavía está acompañado por la exacerbación de los fenómenos de envejecimiento in vivo, un proceso que a menudo se conoce como "lesión de almacenamiento" ^[159]. Los recientes avances en la metabolómica de los glóbulos rojos han allanado el camino para nuevas mejoras de las soluciones de almacenamiento.

Se han realizado estudios de conservación de la sangre para entender los beneficios potenciales derivados de la adición de antioxidantes, tales como vitamina C (ascorbato), a las soluciones de almacenamiento ^[160]. Los niveles de ascorbato en los glóbulos rojos in vivo son los mismos que en el plasma, aunque los glóbulos rojos también muestran una gran

capacidad para regenerar la vitamina a partir de sus dos formas oxidadas de electrones, el ácido deshidroascórbico. Además, el ascorbato ayuda a preservar el alfa-tocoferol (vitamina E) de la oxidación, un compuesto que se encuentra en las lipoproteínas y en la membrana de los glóbulos rojos ^[161].

Durante el almacenamiento, las unidades de glóbulos rojos experimentan desestabilización de la membrana y hemólisis que puede causar daño a los receptores de transfusión. En el estudio realizado por Richard S. Hoehn en 2016 se investigó si la inhibición de la esfingomielinasa ácida podría estabilizar las membranas de eritrocitos y prevenir la hemólisis durante el almacenamiento. Donde se demuestran que la hemólisis se produce de una manera relacionada con la edad durante el almacenamiento de las unidades de glóbulos rojos. La inhibición de la enzima ácido esfingomielinasa con amitriptilina da como resultado una reducción dependiente de la dosis en la hemólisis en pRBC tanto humanos como murinos ^[162].

Por otro parte, un estudio realizado por Jan A. Graw en 2016 realizado en ratones evidenció los efectos adversos a la transfusión con concentrado de glóbulos rojos almacenados por tiempo prolongado (35 a 40 días en humanos o 14 días en ratones) donde después del shock hemorrágico mejoran con el tratamiento con haptoglobina o hemopexina. La infusión de haptoglobina previene la lesión renal asociada con altas concentraciones de hemoglobina en plasma después de la reanimación con concentrado de glóbulos rojos almacenados por tiempo prolongado ^[163].

Algunos autores han planteado que se puede prevenir el daño oxidativo durante el almacenamiento de las unidades de GR añadiendo antioxidantes a la solución aditiva ^[14]. Para prevenir la declinación gradual del nivel de glutatión (GSH) durante el almacenamiento y mantener así un ambiente reducido dentro del GR, Dumaswala y colaboradores propusieron suplementar la solución aditiva con precursores del GSH (glutamina+glicina+N-acetilcisteína) ^[164].

El GSH participa en muchas reacciones celulares. Una de ellas es neutralizar eficazmente los radicales libres y otras especies reactivas del oxígeno (por ejemplo, radicales hidroxilo, peroxilo, peroxinitrito y peróxido de hidrógeno) directamente, e indirectamente a través de reacciones enzimáticas. En tales reacciones el GSH se oxida para formar GSSG (glutación disulfuro, glutación oxidado) por medio de la Glutación Peroxidasa (que utiliza selenio como cofactor), que se reduce luego a GSH por la Glutación Reductasa dependiente de NADPH [165-167]. En el GR, prácticamente todos los grupos sulfhídrico no proteícos están en forma de GSH [168].

El GSH, γ -glutamyl-cisteinyl-glicina, juega un importante rol en la defensa antioxidante. Este es un tripéptido constituido por glutamato, cisteína y glicina y su síntesis es catalizada secuencialmente por 2 enzimas citosólicas, la Glutamyl Cisteína Sintetasa y la GSH Sintetasa. El poder reductor de esta molécula radica en la cisteína, así como también su síntesis es regulada, entre otros, por la disponibilidad de este aminoácido. Estudios reportan que la administración enteral o parenteral de precursores de la cisteína como cistina, metionina, N-acetilcisteína y L-2-oxotiazolidina-4carboxilato ha demostrado ser efectiva en la síntesis de GSH [167].

El NAC (N-acetilcisteína) es un análogo de la cisteína con múltiples aplicaciones terapéuticas. Esta molécula es un derivado aminoácido y antioxidante que promueve el ciclo oxidorreductor del GSH como un precursor de este, siendo considerado como el regulador más importante en el control del estrés oxidativo en células animales [169]. Es un compuesto permeable a la célula y tiene la capacidad de incrementar los niveles celulares de GSH, además actúa como un scavenger directo de ROS. Estudios demuestran que el NAC ha presentado acción protectora antioxidante en concentraciones que rondan los 2,5 a los 10 mM en osteoblastos, melanocitos, condrocitos, células estrelladas hepáticas y células de Küpfer sometidas a estrés oxidativo [164, 170-173].

4.11 CONCLUSIONES Y FUTURO

Para esta memoria de revisión se logró recolectar un número importante de citas bibliográficas que avalan el trabajo realizado. Esto se facilitó ya que en la web y en específico en el repositorio PubMed desde donde se extrajo la mayor cantidad de información existe una gran cantidad de artículos científicos de diferentes autores respecto al tema en estudio “La lesión de almacenamiento en concentrado de glóbulos rojos” sin embargo no todos concuerdan en sus resultados y es lo que se plasmó en esta investigación.

Si bien en la metodología uno de los objetivos era recopilar información de artículos con máximo diez años de antigüedad, esto no se logró en su totalidad pero si en su gran mayoría porcentual, recabándose una gran cantidad de información actualizada del tema en cuestión.

Basándose en todos los artículos revisados en este trabajo se puede concluir que aún no hay consenso entre los autores respecto a la disyuntiva de si la lesión de almacenamiento tiene un real impacto clínico en los pacientes que requieren de una transfusión sanguínea. Si bien se estudió una gran cantidad de artículos que avalan esta hipótesis, en otros no se encontró asociación alguna con las posibles consecuencias que podrían ocurrirle al paciente transfundido.

Lo que sí queda claro es que la lesión de almacenamiento no solo afecta la morfología de los glóbulos rojos sino que también ocurre una serie de cambios bioquímicos en su interior. Se sabe a ciencia cierta que estos cambios se ven incrementados en las unidades de concentrado de glóbulos rojos con mayor tiempo de almacenamiento, sin embargo estos no son estudiados previamente.

Aun cuando la transfusión sanguínea cumple con un rol trascendental en la medicina moderna, su práctica no está ajena a controversias. La decisión de transfundir sigue siendo compleja, puesto que requiere cumplir con los principios que la rigen, en donde es fundamental «que los beneficios deban superar los riesgos» y es obligación del médico indicar la terapia transfusional solo en los casos en que sea realmente necesario.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dueñas VH. El banco de sangre. 2003; 2.
- [2] Eder A, Goldman M, Rossmann S, et al. Criterios de selección para proteger al donante de sangre en América del Norte y Europa: pasado (dogma), presente (evidencia) y futuro (hemovigilancia). *Transfu Med Rev* 2009; 23: 205-20
- [3] Klein HG. ¿La sangre debe ser una medicina esencial? *N Engl J Med* 2013; 368: 199-201
- [4] Carson, J. & B. Grossman. ¿Cuándo hacer una transfusion de glóbulos rojos? *IntraMed* 2012, 2-4.
- [5] Liumbruno, G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P & Rosseti. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*, 2009, 49-64.
- [6] Hess JR. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang*. 2006, 91.
- [7] D'Alessandro A, Liumbruno G, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell storage: the story so far. *Blood transfuse*. 2010;8(2):82-8
- [8] Ballester Santovenia, A. De la Campa, J. Pérez, M & Hourrutinier, B. Obtención de componentes sanguíneos. *Manual de práctica médicas – Hospital hermanos Ameijeiras*. 2-6.
- [9] Koch CG, Li L, Sessler DI, y col. Duración del almacenamiento de glóbulos rojos y complicaciones después de la cirugía cardíaca. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-39.
- [10] Lion N, Crettaz D, Rubin O, Tissot JD. Stores red blood cells: a changing universe waiting for its map. *J Proteomics*. 2010; 73 (3):374-85.
- [11] Glynn SA, Klein HG, Ness PM. La lesión de almacenamiento de glóbulos rojos: el final del comienzo. *Transfusion* 2016; 56: 1462-8.
- [12] Maldonado, M. P., L. Vásquez, M. Toro, C. Massive transfusion: complications associated. *Revista cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2013. Vol 29.
- [13] Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red

- [14] Sparrow RL. Time to revisit red blood cell additive solutions and storage conditions: a role for "omics" analyses. *Blood Transfus.* 2012; 10 Suppl 2:s7-11.
- [15] Hess JR. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang.* 2006; 91(1):13-9.
- [16] Hess JR, Greenwalt TG. Storage of red blood cells: new approaches. *Transfus Med Rev.* 2002; 16(4):283-95.
- [17] Hess JR. Measures of stored red blood cell quality. *Vox Sang.* 2014; 107 (1):1-9.
- [18] Robertson OH. TRANSFUSION WITH PRESERVED RED BLOOD CELLS. *Br Med J.* 2018; 1(2999):691-5.
- [19] Harris SB, Hillyer CD. Blood Manufacturing: Component Preparation, Storage, and Transportation. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, editors. *Blood Banking and Transfusion Medicine - Basic Principles & Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 183-204.
- [20] Hess JR. Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci.* 2010; 43(1):51-9.
- [21] Kucukakin B, Kocak V, Lykkesfeldt J, Nielsen HJ, Magnussen K, Rosenberg J, et al. Storage-induced increase in biomarkers of oxidative stress and inflammation in red blood cell components. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011; 71(4):299-303.
- [22] Yoshida T, Shevkoplyas SS. Anaerobic storage of red blood cells. *Blood Transfus.* 2010; 8(4):220-36.
- [23] Antonelou MH, Kriebardis AG, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS. Red blood cell aging markers during storage in citrate-phosphate-dextrose-saline-adenine-glucose-mannitol. *Transfusion.* 2010; 50(2):376-89.
- [24] Hess JR, Beyer GM. Red Blood Cell Metabolism during Storage: Basic Principles and Practical Aspects. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, editors. *Blood Banking and Transfusion Medicine - Basic Principles & Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 205-11.

- [25] Holme S. Current issues related to the quality of stored RBCs. *Transfus Apher Sci.* 2005; 33(1):55-61.
- [26] Tinmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med Rev.* 2001; 15(2):91-107.
- [27] Kamp D, Sieberg T, Haest CW. Inhibition and stimulation of phospholipid scrambling activity. Consequences for lipid asymmetry, echinocytosis, and microvesiculation of erythrocytes. *Biochemistry.* 2001; 40(31):9438-46.
- [28] Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008; 358(12):1229-39.
- [29] Stowell CP. Effects of storage on the biology and clinical efficacy of the banked red blood cell. *Transfus Apher Sci.* 43. England2010. p. 45-7.
- [30] Hess JR. Red cell storage. *J Proteomics.* 2010; 73(3):368-73.
- [31] J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med.* 2003; 31(12 Suppl):S687-97.
- [32] Pavenski K, Saidenberg E, Lavoie M, Tokessy M, Branch DR. Red blood cell storage lesions and related transfusion issues: a Canadian Blood Services research and development symposium. *Transfus Med Rev.* 2012; 26(1):68-84.
- [33] Klein HG. Getting older is not necessarily getting better. *Anesthesiology.* 98. United States2003. p. 807-8.
- [34] Koch CG, Figueroa PI, Li L, Sabik JF, 3rd, Mihaljevic T, Blackstone EH. Red blood cell storage: how long is too long? *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(5):1894-9.
- [35] van de Watering L. Red cell storage and prognosis. *Vox Sang.* 2011; 100(1):36-45.
- [36] Qu L, Triulzi DJ. Clinical effects of red blood cell storage. *Cancer Control.* 2015; 22(1):26-37.
- [37] Van de Watering L. Pitfalls in the current published observational literature on

the effects of red blood cell storage. *Transfusion*. 2011; 51(8):1847-54.

[38] Van de Watering LM, Brand A. Effects of storage of red cells. *Transfus Med Hemother*. 2008; 35(5):359-67.

[39] Niss AM, Sparrow RL. Variable adhesion of different red blood cell products to activated vascular endothelium under flow conditions. *Am J Hematol*. 2007; 82(6):439-45.

[40] Sharifi S, Dzik WH, Sadrzadeh SM. Human plasma and tirilazad mesylate protect stored human erythrocytes against the oxidative damage of gamma-irradiation. *Transfus Med*. 2000; 10(2):125-30.

[41] Dumaswala UJ, Wilson MJ, Wu YL, Wykle J, Zhuo L, Douglass LM, et al. Glutathione loading prevents free radical injury in red blood cells after storage. *Free Radic Res*. 2000; 33(5):517-29.

[42] Karon BS, Hoyer JD, Stubbs JR, Thomas DD. Changes in Band 3 oligomeric state precede cell membrane phospholipid loss during blood bank storage of red blood cells. *Transfusion*. 2009; 49(7):1435-42.

[43] Dumaswala UJ, Zhuo L, Jacobsen DW, Jain SK, Sukalski KA. Protein and lipid oxidation of banked human erythrocytes: role of glutathione. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27(9-10):1041-9.

[44] Wolfe LC. Oxidative injuries to the red cell membrane during conventional blood preservation. *Semin Hematol*. 1989; 26(4):307-12.

[45] Kaniyas T, Acker JP. Biopreservation of red blood cells--the struggle with hemoglobin oxidation. *Febs j*. 2010; 277(2):343-56.

[46] Privalov PL, Griko Yu V, Venyaminov S, Kutysenko VP. Cold denaturation of myoglobin. *J Mol Biol*. 1986; 190(3):487-98.

[47] Chiu D, Kuypers F, Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells. *Semin Hematol*. 1989; 26(4):257-76.

[48] Silva Ballester, HM. Programa de Hemovigilancia para los servicios de salud en la provincia de matanzas. Tesis Doctoral. 2016.

- [49] Martha Beatriz, D. R. Transfusión sanguínea. Uso racional. Revista Colombiana de Anestesiología. 2012, 40(4), 247–248.
- [50] Organización Mundial de la Salud (OMS). Transfusión sanguínea. 2019.
- [51] Barbolla L. Pruebas pretransfusionales: Compatibilidad en transfusión. Hospital de Móstoles, Madrid. 2009.
- [52] Aristizábal JM, Torres JD. Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positivas y en aquellos con anemia hemolítica autoinmune. Iatreia. 2007. Vol 20/No.4.
- [53] Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect. 2005; 22 (supl 2): 79-113.
- [54] Ballester Santovenia A, De la Campa JD, Pérez Pérez M, Hourrutinier B. Obtención de componentes sanguíneos. Manual de Prácticas Médicas - Hospital Hermanos Ameijeiras.
- [55] Contreras M, Martínez MC. Medicina transfusional en el siglo XXI. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015. 26 (6), 726–743.
- [56] Sáez-Alquezar A, Albajar-Viñas P, Valpassos Guimarães A, Abol Correa J. Control de calidad en el tamizaje para enfermedades infecciosas en bancos de sangre. ¿Por qué? y ¿Cómo?. eJIFCC. 2015. Vol26. No4. Pp 286-294
- [57] Sánchez-Frenes Pedro, Sánchez-Bouza María de Jesús, Hernández-Malpica Sara, Fariñas-Reinoso Ana Teresa. Vigilancia activa de enfermedades infecciosas en donantes de sangre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013. 29(1): 82-89.
- [58] Sáez-Alquezar A, Consideraciones sobre el tamizaje serológico en donantes de sangre. Boletín electrónico del grupo cooperativo iberoamericano de medicina transfusional (GCIAMT). 2010.
- [59] Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Fraccionamiento.
- [60] Levy, M.N, Berne, R. M., Koeppen, B.M., Stanton, B. A. Fisiología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- [61] Fernández Copa P. Fraccionamiento de la sangre. 2014.

- [62] Aristizábal Linares, J. P. La lesión por almacenamiento y la transfusión sanguínea. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2012. 40(4), 266–267.
- [63] Nichol A. Estrategias restrictivas de transfusión de glóbulos rojos en cuidados críticos: ¿una talla realmente se ajusta a todas? *Crit Care Resusc*. 2008. 10, 323–327.
- [64] Comisión de Transfusión. Guía de Transfusión / Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 2015.
- [65] Normas de Medicina Transfusional. Orientaciones para centros de sangre y unidades de medicina transfusional. Hospital Regional de Talca. 2009.
- [66] Ballester Santovenia A, De la Campa JD, Pérez Pérez M, Hourrutinier B. Obtención de componentes sanguíneos. *Manual de Prácticas Médicas - Hospital Hermanos Ameijeiras*.
- [67] Chambers LA. Evaluation of a filter-syringe set for preparation of packed cell aliquots for neonatal transfusion. *Am J Clin Pathol* 1995;104:253-7.
- [68] Gaskell H., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics*. 2008. 8:1-8.
- [69] Madrazo-González Z., García-Barrasa A., Rodríguez-Lorenzo L., Rafecas-Renau A., Alonso-Fernández G.. Actualización en anemia y terapia transfusional. *Med. Intensiva*. 2011.
- [70] Liumbruno G., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P., Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009. 7:49-64.
- [71] Koch, CG, Li, L., Sessler, DI, Figueroa, P., Hoeltge, GA, Mihaljevic, T., y Blackstone, EH. Duración del almacenamiento de glóbulos rojos y complicaciones después de la cirugía cardíaca. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358 (12), 1229-1239.
- [72] Chadebech P, de Menorval MA, Bodivit G, et al. Evidence of benefits from using fresh and cryopreserved blood to transfuse patients with acute sickle cell disease. *Transfusion* 2016; 56: 1730-8.
- [73] Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, et al. Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.

- [74] Chadebech P, de Menorval MA, Bodivit G, et al. Evidence of benefits from using fresh and cryopreserved blood to transfuse patients with acute sickle cell disease. *Transfusion* 2016; 56: 1730-8.
- [75] Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; 7: 49-64.
- [76] Karafin MS, Singavi AK, Irani MS, et al. Red cell storage age policy for patients with sickle cell disease: a survey of transfusion service directors in the United States. *Transfus Apher Sci* 2016; 54: 158-62.
- [77] Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, Dagmar B & Reinhart K. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Critical Care*. 2010; 14, R92.
- [78] Ruiz Balart C. Transfusiones de glóbulos rojos en pacientes críticos. *ARS médica revista de ciencias médicas*. 2017. Volumen 42 número 3.
- [79] Vincent J. Which carries the biggest risk: Anaemia or blood transfusion? *Transfusion Clinique et Biologique*. 2015. 22, 148-150.
- [80] Shehata N, Forster A, Lawrence N, Ducharme R, Fergusson D, Chassé M, Rothwell D, Hébert P, Tinmouth A, & Wilson K. Transfusion Patterns in All Patients Admitted to the Intensive Care Unit and in Those Who Die in Hospital: A Descriptive Analysis. 2015.
- [81] Marik P & Corwin L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literatura. *Crit Care Med* 36. 2008. 2667–2674.
- [82] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after erythrocytes transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116:2544 –52
- [83] Wang D, Sun J, Solomon S, Klein H & Natanson Ch. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion*. 2012; 52: 1184-1195.
- [84] Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011. 114: 283–92.

- [85] Kim Y, Amini N, Gani F, et al. La edad de la sangre transfundida impacta los resultados perioperatorios entre los pacientes que se someten a cirugía gastrointestinal mayor. *Ann Surg*. 2016.
- [86] Weinberg J, McGwin G, Griffin RL, Huynh VQ, Cherry III SA, Marques M.B., et al. Age of transfused blood: an independent predictor of mortality despite universal leukoreduction. *J Trauma*. 2008;65:279–84.
- [87] Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008. 358: 1229–39.
- [88] Desmarests M, Bardiaux L, Benzenine E, et al. Effect of storage time and donor sex of transfused red blood cells on 1-year survival in patients undergoing cardiac surgery: an observational study. *Transfusion* 2016; 56: 1213-22.
- [89] Shah A, McKechnie S, Brunskill SJ, Stanworth SJ. Transfusiones de glóbulos rojos frescas versus antiguas: ¿qué han encontrado los ensayos clínicos recientes? *Curr Opin Hematol*. 2016; 23: 550–6.
- [90] Strauss RG. Red blood cell storage and avoiding hyperkalemia from transfusions to neonates and infants. *Transfusion*. 2010; 50 (9):1862-5.
- [91] Hughes J, McNaughton J, Andrews J, George T, Bergero C, Pyke-Grimm K, et al. Infusion Pump-Mediated Mechanical Hemolysis in Pediatric Patients. *Ann Clin Lab Sci*.
- [92] Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, et al. Efecto de las transfusiones de glóbulos rojos frescos en los resultados clínicos en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer: el ARIPI prueba aleatoria. *JAMA* 2012; 308 (14): 1443–51.
- [93] Patel RM, Josephson CD. La edad de almacenamiento de los glóbulos rojos para la transfusión de bebés prematuros. *JAMA* 2013; 309 (6): 544-5.
- [94] Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Efecto de la transfusión de glóbulos rojos con una duración de almacenamiento más larga versus más corta en los niveles elevados de lactato en sangre en niños con anemia grave: el ensayo clínico aleatorizado TOTAL. *Jama* 2015; 314: 2514–23.

- [95] Bateman ST, Lacroix J, Boven K, et al. Anemia, pérdida de sangre y transfusiones de sangre en niños de América del Norte en la unidad de cuidados intensivos. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008; 178: 26–33.
- [96] Bateman ST. Prácticas de transfusión en la evolución, no en la revolución. *Ped Crit Care Med.* 2014; 15: 489.4.
- [97] L'Acqua C, Bandyopadhyay S, Francis RO, et al. La transfusión de glóbulos rojos está asociada con un aumento de la hemólisis y una respuesta de fase aguda en un subconjunto de niños críticamente enfermos. *Soy J Hematol.* 2015; 90: 915-20.
- [98] Patterson JA, Irving DO, Isbister JP, et al. Edad de la sangre y resultados adversos en una población de maternidad. *Transfusión.* 2015; 55: 2730–7.
- [99] György B., Szabó TG, Pásztói M., Pál Z., Misják P., Aradi B., László V., Pállinger E., Pap E., Kittel A., et al. Vesículas de membrana, estado actual de la técnica: papel emergente de las vesículas extracelulares. *Célula. Mol. Vida sci.* 2011; 68: 2667–2688.
- [100] Raposo G, Stoorvogel W. Vesículas extracelulares: exosomas, microvesículas y amigos. *J Cell Biol.* 2013; 200: 373–83.
- [101] Maurer-Spurej, E., Larsen, R., Labrie, A., Heaton, A., Chipperfield, K. Microparticle content of platelet concentrates is predicted by donor microparticles and is altered by production methods and stress. *Transfus Apher Sci.* 55, (1), 35-43 (2016).
- [102] Maurer-Spurej, E., et al. Platelet quality measured with dynamic light scattering correlates with transfusion outcome in hematologic malignancies. *Transfusion.* 2009; 49, (11), 2276-2284.
- [103] Burnouf T, Chou ML, Goubran H, et al. Una descripción general del papel de las micropartículas / microvesículas en los componentes de la sangre: ¿Son clínicamente beneficiosas o perjudiciales? *Transfus Apher Sci.* 2015; 53: 137–45.
- [104] Lelubre C, Vincent JL. Relación entre la duración del almacenamiento de glóbulos rojos y los resultados en adultos que reciben transfusiones de glóbulos rojos: una revisión sistemática. *Cuidado del crítico.* 2013; 17: R66.

- [105] Rubin O, Crettaz D, Canellini G, Tissot JD, Lion N. Micropartículas en glóbulos rojos almacenados: un enfoque que utiliza citometría de flujo y herramientas proteómicas. *Vox Sang.* 2008; 95: 288–297.
- [106] Bosman G, Werre JM, Willekens FLA, Novotny VMJ. Envejecimiento de eritrocitos in vivo e in vitro: aspectos estructurales e implicaciones para la transfusión. *Transfus med.* 2008; 18: 335–347.
- [107] Foller M, Huber SM, Lang F. Eritrocito programado muerte celular. *Vida IUBMB.* 2008; 60: 661–668.
- [108] Seghatchian J, Amiral J. Aspectos clínicos no resueltos y riesgos para la seguridad derivados de la sangre: EV / MV en los componentes de la sangre almacenada: desde vías de memoria personales hasta nuevas perspectivas sobre las funciones de EV / MV en diversos fenómenos biológicos. *Transfus Apher Sci.* 2016; 55: 10–22
- [109] Grisendi G, Finetti E, Manganaro D, et al. Detección de micropartículas a partir de glóbulos rojos humanos mediante citometría de flujo multiparamétrica. *Transfusión De Sangre.* 2015; 13: 274–80.
- [110] Rubin O, Canellini G, Delobel J, et al. Micropartículas de glóbulos rojos: relevancia clínica. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39: 342–7
- [111] Bosman G, Lasonder E, Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Novotny VMJ, Bos H, De Grip WJ. El proteoma de las células de los glóbulos rojos y las vesículas durante el almacenamiento en condiciones de banco de sangre. *Transfusión.* 2008; 48: 827–835.
- [112] Rubin, Olivier et al. “Micropartículas de glóbulos rojos: relevancia clínica”. *Medicina transfusional y hemoterapia: offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* vol. 39,5 (2012): 342-7.
- [113] Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *CHEST Journal.* 2016; 149 (4):1082-93.
- [114] Odievre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res.* 2011; 134:532-7.

- [115] Adekile AD. What's new in the Pathophysiology of Sickle Cell Disease?. *Med Prin Prac* 2013; 22: 311-2.
- [116] Van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, et al. Las micropartículas derivadas de eritrocitos circulantes se asocian con la activación de la coagulación en la enfermedad de células falciformes. *Haematologica*. 2009; 94: 1513–9.
- [117] Brodsky RA. Revisión narrativa: hemoglobinuria paroxística nocturna: fisiología de la anemia hemolítica relacionada con el complemento. *Ann Intern Med*. 2008; 148 (8): 587-595.
- [118] Brodsky, Robert A. "Hemoglobinuria paroxística nocturna". *Blood* vol. 124, 18. 2014; 2804-11.
- [119] Piccin, A. Murphy, WG & Smith, OP. Microperticles circulantes: fisiopatología e implicaciones clínicas .*Revisiones de sangre*. 2011; 21, 157 - 171.
- [120] Cappellini, MD. La coagulación en la fisiopatología de las anemias hemolíticas. *Hematología 2007 Programa de Educación de la Sociedad Americana de Hematología*, libro, 2007; 74 - 78.
- (121) Wegner A, Pacheco S, Céspedes P, Guevara R, Mallea L, Darras et al. Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. *Rev. chil. pediatr*. 2007; 78 (5): 500-510.
- [122] Vásquez AM; Tobón A. Mecanismos de patogénesis en la malaria por *Plasmodium falciparum* *Biomédica*, vol. 32, núm. 1, 2012, pp. 106-120
- [123] Westerman M.P, Pizzey A, Hirschman J, et al. Las microvesículas en las hemoglobinopatías ofrecen información sobre los mecanismos de la hipercoagulabilidad, la hemólisis y los efectos de la terapia., *Br. J. Haematol*. 142 (1); 2008; 126–135.
- [124] Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Reducción del riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión: una actualización. *Vox Sang* 2017; 112: 694-703.
- [125] Friedman T, Javidroozi M, Lobel G, et al. Complicaciones de la administración de productos sanguíneos alogénicos, con énfasis en Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión y sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión. *Adv Anesth* 2017; 35: 159-73.

- [126] Seghatchian J, Amiral J. Aspectos clínicos no resueltos y riesgos para la seguridad derivados de la sangre: EV / MV en los componentes de la sangre almacenada: desde vías de memoria personales hasta nuevas perspectivas sobre las funciones de EV / MV en diversos fenómenos biológicos. *Transfus Apher Sci.* 2016; 55: 10–22.
- [127] Flegel WA, Natanson C, Klein HG. ¿El almacenamiento prolongado de glóbulos rojos causa daño? *British Journal of Hematology.* 2014; 165: 3 - 16.
- [128] Orlov D, Karkouti K. La fisiopatología y las consecuencias del almacenamiento de glóbulos rojos. *Anestesia.* 2015; 70: 29–37
- [129] Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al: Evolución de los cambios adversos en los RBC almacenados. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17063 – 17068
- [130] Vamvakas EC: metanálisis de estudios clínicos de los supuestos efectos perjudiciales de los glóbulos rojos "viejos" (en lugar de "frescos"): ¿estamos en equilibrio? *Transfusion* 2010; 50: 600 – 610
- [131] Valeri CR, Ragno G: Crioconservación de productos sanguíneos humanos. *Transfus Apher Sci* 2006; 34: 271 – 287
- [132] Scott KL, Lecak J, Acker JP: Biopreservación de glóbulos rojos: pasado, presente y futuro. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 127 – 142
- [133] Sputtek A: Crioconservación de glóbulos rojos y plaquetas. *Methods Mol Biol.* 2007; 368: 283 – 301
- [134] Asociación Americana de Bancos de Sangre: Manual Técnico, 17 ed. Bethesda, Maryland, EE.UU, 2011
- [135] Consejo de Europa de Publicaciones. Guía para la preparación, el uso y la garantía de calidad de los componentes sanguíneos, 17ª edición, Publicaciones del Consejo de Europa, Strasbourg Cedex, Francia, 2013.
- [136] Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, et al: Identificación de los lípidos que se acumulan durante el almacenamiento de rutina de los glóbulos rojos leucoreducados de pre-almacenamiento y causan lesión pulmonar aguda. *Transfusion* 2011; 51: 2549 – 2554

- [137] Chang AL, Hoehn RS, Jernigan P, et al. La crioconservación previa altera la historia natural de la lesión por almacenamiento de glóbulos rojos. *Choque*. 2016; 46: 89–95.
- [138] Henkelman S, Noorman F, Badloe JF, Lagerberg JW. Utilización y calidad de los glóbulos rojos crioconservados en medicina de transfusión. *Vox Sang*. 2015; 108: 103–12.
- [139] Holovati JL, Wong KA, Webster JM, Acker JP. Los efectos de la crioconservación en la microvesiculación de glóbulos rojos, la externalización de fosfatidilserina y la expresión de CD47. *Transfusión*. 2008; 48: 1658–68.
- [140] Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, CD de Hillyer, editores. Manual técnico. 16 ed. Bethesda, MD: AABB; 2008
- [141] Yoshida T, AuBuchon JP, Tryzelaar L, Foster KY, Bitensky MW. Almacenamiento prolongado de glóbulos rojos en condiciones anaeróbicas. *Vox Sang*. 2007; 92 (1): 22–31.
- [142] Dumont LJ, Yoshida T, AuBuchon JP. El almacenamiento anaeróbico de glóbulos rojos en una solución aditiva novedosa mejora la recuperación in vivo. *Transfusión*. 2009; 49 (3): 458–64.
- [143] Burns JM, Yoshida T, Dumont LJ, et al. El deterioro de las propiedades mecánicas de los glóbulos rojos se reduce en el almacenamiento anaeróbico. *Transfus De Sangre*. 2016; 14: 80–8.
- [144] Yoshida T, AuBuchon JP, Dumont LJ, Gorham JD, Gifford SC, Foster KY, et al. Los efectos del pH de la solución aditiva y el rejuvenecimiento metabólico en el almacenamiento anaeróbico de glóbulos rojos. *Transfusión*. 2008; 48 (10): 2096-105.
- [145] Dumont LJ, D'Alessandro A, Szczepiorkowski ZM, Yoshida T. Modulación metabólica dependiente de CO₂ en glóbulos rojos almacenados en condiciones anaeróbicas. *Transfusión*. 2016; 56: 392–403.
- [146] R.O. Francis, J.S. Jhang, H.P. Pham, E.A. Hod, J.C. Zimring, S.L. Spitalnik, Glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency in transfusion medicine: the unknown risks, *Vox Sang*. 105 (2013) 271–282
- [147] Tzounakas VL, Kriebardis AG, Georgatzakou HT, Foudoulaki-Paparizos LE, Dzieciatkowska M., Wither MJ, Antonelou, MH. Los sujetos deficientes en glucosa 6-fosfato

deshidrogenasa pueden ser mejores "almacenadores" que los donantes de glóbulos rojos. *Biología y medicina de radicales libres*, 2016; 96, 152-165.

[148] P. Arese, V. Gallo, A. Pantaleo, F. Turrini, Life and death of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes - role of redox stress and band 3 modifications, *Transfus. Med. Hemother.* 39 (2012) 328–334.

[149] M.L. Brajovich, A. Rucci, I.L. Acosta, C. Cotorruelo, S. García Borrás, L. Racca, C. Biondi, A. Racca, Efectos del envejecimiento sobre la respuesta antioxidante y fagocitosis en eritrocitos senescentes, *Immunol. Invest.* 38 (2009) 551–559.

[150] Sezdi M, Bayik Y, Ulgen Y. Efectos de almacenamiento en los parámetros de coagulación de las suspensiones de eritrocitos. *Physiol Meas* 2006; 27: 623-635

[151] Manukhina EB, Downey HF, Mallet RT. Papel del óxido nítrico en la adaptación cardiovascular a la hipoxia intermitente. *Exp Biol Med* 2006; 231: 343-365.

[152] Gutiérrez-Salinas José, Cruz-Tovar Leticia, García-Méndez Sergio. Incremento en la concentración de óxido nítrico y metahemoglobina en eritrocitos contenidos en bolsas para transfusión sanguínea. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 55, Núm. 1, pp 21-28. 2008.

[153] Gladwin, MT, y Kim-Shapiro, DB. Lesión de almacenamiento en sangre acumulada debido a la interrupción de la homeostasis del óxido nítrico dependiente de la hemólisis *Opinión actual en hematología*, (2009).n16 (6), 515–523

[154] Muenster S, Beloiartsev A, Yu B, et al. La exposición de eritrocitos empacados almacenados al óxido nítrico previene la hipertensión pulmonar asociada a la transfusión. *Anestesiología*. 2016; 125: 952–63.

[155] Cabrales P, Ortiz D, Friedman JM. NO suplementación para medicina transfusional y aplicaciones cardiovasculares. *Futuro Sci OA*. 2015; 1: FSO51.

[156] Riccio DA, Zhu H, Foster MW, et al. La reinitrosilación de los glóbulos rojos humanos acumulados mejora la capacidad de deformación y reduce la adhesividad. *Transfusión*. 2015; 55: 2452–63.

[157] Escamilla Guerrero Guillermo. Lesión de almacenamiento. *Asociación mexicana de medicina transfusional*. 2010. Vol. 3, Supl. 1. pp S48-S54.

- [158] Escamilla Guerrero G. Lesiones de almacenamiento. *Rev Mex Med Tran.* 2010. Vol. 3, Supl. 1, pp S48-S54.
- [159] Hess JR. Cambios en los glóbulos rojos durante el almacenamiento. *Transfus Apher Sci.* 2010; 43: 51–9.
- [160] Stowell SR, Smith NH, Zimring JC, et al. La adición de solución de ácido ascórbico a los glóbulos rojos murinos almacenados aumenta la recuperación post-transfusión y disminuye las micropartículas y la aloinmunización. *Transfusión.* 2013; 53: 2248–57.
- [161] Rizvi SI, Pandey KB, Jha R, Maurya PK. Reciclaje de ascorbato por eritrocitos durante el envejecimiento en humanos. *Rejuvenecimiento Res.* 2009; 12: 3–6.
- [162] Hoehn RS, Jernigan PL, Chang AL, y col. La inhibición de la esfingomielinasa ácida previene la hemólisis durante el almacenamiento de eritrocitos. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39: 331–40.
- [163] Graw JA, Mayeur C, Rosales I, et al. La terapia con haaptoglobina o hemopexina previene los efectos adversos agudos de la reanimación después de un almacenamiento prolongado de glóbulos rojos. *Circulación.* 2016; 134: 945–60.
- [164] Dumaswala UJ, Zhuo L, Mahajan S, Nair PN, Shertzer HG, Dibello P, et al. Glutathione protects chemokine-scavenging and antioxidative defense functions in human RBCs. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(4):C867-73.
- [165] Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002; 18(10):872-9.
- [166] Lei XG. In vivo antioxidant role of glutathione peroxidase: evidence from knockout mice. *Methods Enzymol.* 2002; 347:213-25.
- [167] Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004; 134 (3):489-92.
- [168] Sekeroglu MR, Huyut Z, Him A. The susceptibility of erythrocytes to oxidation during storage of blood: effects of melatonin and propofol. *Clin Biochem.* 2012; 45(4-5):315-9.
- [169] Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983; 52: 711-60

- [170] Kawada N, Seki S, Inoue M, Kuroki T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology*. 1998; 27(5):1265-74.
- [171] Cotter MA, Thomas J, Cassidy P, Robinette K, Jenkins N, Florell SR, et al. N-acetylcysteine protects melanocytes against oxidative stress/damage and delays onset of ultraviolet-induced melanoma in mice. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(19):5952-8.
- [172] Ueno T, Yamada M, Igarashi Y, Ogawa T. N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *J Biomed Mater Res A*. 2011; 99(4):523-31.
- [173] Richie JP, Jr., Skowronski L, Abraham P, Leutzinger Y. Blood glutathione concentrations in a large-scale human study. *Clin Chem*. 1996; 42(1):64-70.