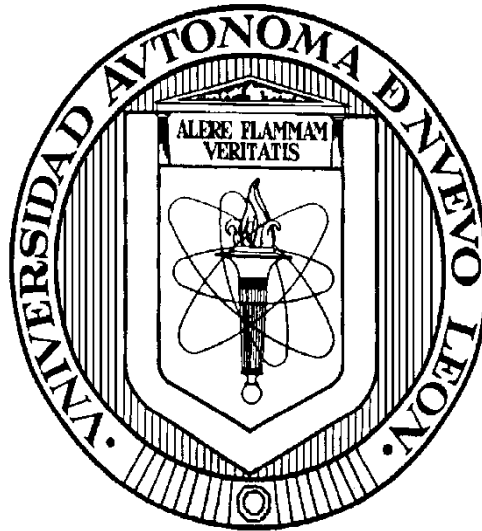


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“IMPACTO DE LA INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS CON
RIBOFLAVINA Y LUZ ULTRAVIOLETA EN LA ACTIVIDAD
METABÓLICA, PÁRAMETROS PLAQUETARIOS E
INCREMENTO CORREGIDO DEL RECuento
PLAQUETARIO DE PLAQUETAS OBTENIDAS POR
AFÉRESIS Y TRANSFUNDIDAS EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE DE HEMATOPROGENITORES”**

Por

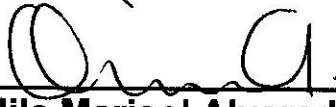
Q.F.B. DANIEL MARTIN MEDINA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN LABORATORIO DE HEMATOLOGIA**

JULIO 2026

**"IMPACTO DE LA INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS CON RIBOFLAVINA Y LUZ
ULTRAVIOLETA EN LA ACTIVIDAD METABÓLICA, PÁRAMETROS PLAQUETARIOS
E INCREMENTO CORREGIDO DEL RECuento PLAQUETARIO DE PLAQUETAS
OBTENIDAS POR AFÉRESIS Y TRANSFUNDIDAS EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE DE HEMATOPROGENITORES"**

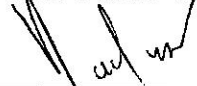
Aprobación de la tesis:



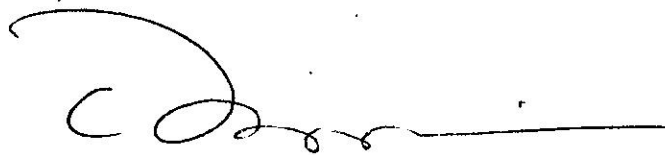
Dr. Dalila Marisol Alvarado Navarro
Director de tesis



Dr. José Carlos Jaime Pérez
Codirector de tesis



Dr. David Gómez Almaguer
Miembro de la Comisión de Tesis



Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es dedicado para Alejandro Martin Rangel, mi mejor amigo, mi compañero, mi ejemplo a seguir, el hombre al que alguna vez espero llegar a estar a su altura y finalmente, mi padre.

Quiero agradecer primeramente al jefe de Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, el Doctor David Gómez Almaguer, a mi jefe de enseñanza el Doctor José Carlos Jaime Pérez y a la jefa del laboratorio la Química Rosario Salazar Riojas quienes me apoyaron con darme la oportunidad de poder desarrollarme bajo su mando y supervisión para desarrollar una amplia variedad de conocimientos en el área de la Hematología y siempre tenderme la mano para poder seguir creciendo como persona y como profesional.

Agradezco a mi directora de tesis la Doctora Dalila Marisol Alvarado Navarro por ser una persona que impulso muchas virtudes y áreas de oportunidad en mi persona. Doctora gracias por compartir conmigo sus conocimientos y sus consejos, gracias por darme la seguridad que muchas veces me faltó, gracias por siempre tenerme en cuenta y darme el empujoncito que sin darse cuenta me ayudaba bastante en días que sentía que no había avanzado o que no sabía nada durante este largo viaje que ha sido la maestría, gracias por darme la confianza que no encontraba en otras personas o a veces en mí mismo, tanto cuando roté en su área como en áreas ajenas, pero sobre todo gracias por lo que más valoro en una persona que es su humanidad.

Aprovecho también a agradecer de todo corazón a mis compañeros, Alex y Toño, las dos personas más inteligentes que he conocido, por siempre tenderme la mano, por nunca hacerme menos, por tenerme tanta paciencia, por escucharme y aconsejarme, por motivarme a ser mejor químico y mejor persona, y por ser un punto de referencia y de inspiración para mi crecimiento personal y profesional.

Finalmente agradecer a mi Mamá, a mi Hermana, a mi Novia, a mi Familia y a mis Amigos tanto de Aguascalientes como los que conocí durante este viaje de dos años en la maestría, gracias por todas las veces que me escucharon, que me acompañaron, que me impulsaron, que me regañaron, que me dieron un golpecito de realidad para agarrar más confianza en mí mismo, gracias por los abrazos, las palmadas en la espalda, gracias por ser mi guía esos días en donde yo no sabía que estaba haciendo tan lejos de casa y con tantas dudas en mi persona, gracias por siempre ser y estar y sin duda, un pedazo de esta maestría también les corresponde a todas y todos ustedes.

Último y más importante, gracias, Dany.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	PÁGINA
1. RESUMEN	1
CAPÍTULO II	
2. INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO III	
3. HIPÓTESIS	9
CAPÍTULO IV	
4. OBJETIVOS	10
CAPÍTULO V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
CAPÍTULO VI	
6. RESULTADOS	18
CAPÍTULO VII	
7. DISCUSIÓN	28
CAPÍTULO VIII	
8. CONCLUSIÓN	35

CAPÍTULO IX

9. BIBLIOGRAFÍA	36
-----------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Operacionalización de las variables	13
Tabla 2. Comparación de parámetros metabólicos y plaquetarios pre y post inactivación con riboflavina y luz ultravioleta	19
Tabla 3. Medición de IRC en pacientes que recibieron plaquetas inactivadas obtenidas por aféresis.....	21
Tabla 4. Número unidades de aféresis plaquetaria trasfundidas por diagnóstico	26
Tabla 5. Correlaciones de parámetros metabólicos y plaquetarios con IRC	27

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Comparación de la visualización del fenómeno de <i>swirling</i> entre plaquetas antes de la inactivación (A) y después de inactivación (B).....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

UV: Ultravioleta

LDH: Deshidrogenasa láctica

VPM: Volumen plaquetario medio

IRC: Incremento del recuento corregido

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

HLA: Antígeno leucocitario humano

CIBMTR: Center for international blood and marrow transplant research

SPM: Sangre periférica movilizada

MO: Medula ósea

SCU: Sangre de cordón umbilical

CMV: Citomegalovirus

EICH-AT: Enfermedad injerto contra huésped asociado a la transfusión

PRT: Tecnología de reducción de patógenos

HK: Hexoquinasa

ATP: Adenosín Trifosfato

ADP: Adenosín Difosfato

G6PDH: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

SC: Superficie corporal

LLA-B: Leucemia Linfocítica Aguda B

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica.

LNH: Linfoma No Hodgkin

MM: Mieloma Múltiple

AA: Anemia Aplásica

IMPACTO DE LA INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS CON RIBOFLAVINA Y LUZ ULTRAVIOLETA EN LA ACTIVIDAD METABÓLICA, PÁRAMETROS PLAQUETARIOS E INCREMENTO CORREGIDO DEL RECuento PLAQUETARIO DE PLAQUETAS OBTENIDAS POR AFÉRESIS Y TRANSFUNDIDAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE HEMATOPROGENITORES

CAPITULO I

RESUMEN

Para aumentar la seguridad de la transfusión y cubrir el requerimiento transfusional del paciente han surgido tecnologías de reducción de patógenos que implementan distintos mecanismos que aporten una mayor seguridad a la transfusión ante agentes infecciosos emergentes o que se encuentren en periodo de ventana y no sean detectados durante el tamizaje convencional de un donador. El uso de riboflavina y luz UV emplea un mecanismo de daño irreversible que afecta los ácidos nucleicos de distintos patógenos. El objetivo de este estudio fue documentar la concentración de parámetros que evalúan la actividad metabólica: glucosa, deshidrogenasa láctica (LDH) y pH; parámetros plaquetarios: recuento plaquetario, rendimiento de la unidad, volumen plaquetario (VPM), fenómeno *swirling* e incremento del recuento corregido (IRC) plaquetario en receptores de trasplante de hematoprogenitores que fueron transfundidos con plaquetas obtenidas por aféresis y sometidas a inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta. Durante el estudio se obtuvieron resultados que demostraron que había una disminución estadísticamente significativa ($p<0.001$) respecto a los parámetros metabólicos (glucosa, LDH, pH) y plaquetarios (cantidad de plaquetas, rendimiento plaquetario y VPM) de las unidades antes y después de la inactivación; sin embargo, el fenómeno de *swirling* estuvo presente previo y posterior a la inactivación. Con relación al IRC de pacientes que recibieron las unidades inactivadas, obtuvieron una mediana de 9.76, además, el 100% de los pacientes tuvieron un requerimiento transfusional asociado a trombocitopenia severa, además de que 9 de los 25 pacientes requirieron dos o más unidades en un intervalo de tiempo no mayor a 5

días. Finalmente se realizó una correlación de Pearson y Spearman de los parámetros metabólicos y plaquetarios post inactivación con respecto al IRC de los pacientes, donde no se obtuvo ninguna correlación que fuera estadísticamente significativa. Finalmente se concluyó que, aunque existe la presencia de alteraciones inducidas por la inactivación de patógenos no tuvieron un impacto clínicamente relevante en los receptores de trasplante de CPH evaluados en este estudio.

CAPITULO II

INTRODUCCION

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es utilizado para tratamiento de diferentes neoplasias hematológicas; principalmente leucemia, linfoma y mieloma; sin embargo, se ha incrementado las indicaciones como opción terapéutica de diferentes morbilidades. Esto tiene implicaciones para los servicios de transfusión donde se realiza el TCPH, así como en los hospitales que no realizan el trasplante, debido a la atención de pacientes previo y posterior a este tratamiento.

La estrategia básica del TCPH consiste en administrar quimioterapia para erradicar la neoplasia, seguido de infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para restaurar la función hematopoyética (Gale *et al.*, 2016). Existen diferentes tipos de trasplante según la relación entre el donante y el receptor: alotrasplante, donde se utiliza un donante compatible en el HLA (antígeno leucocitario humano), ya sea idéntico o parcialmente idéntico y autotrasplante (donde las CPH se obtienen del propio paciente). La elección de cada opción de tratamiento depende del tipo y el estado de la enfermedad (Kanate *et al.*, 2023). De acuerdo con el registro internacional de trasplante de médula ósea (por sus siglas en inglés CIBMTR *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), la fuente de CPH mayormente empleada es la sangre periférica movilizada (SPM), ya que anualmente se realizan 7000 trasplantes alogénicos en población adulta a partir de SPM, seguido de médula ósea (MO) y por último sangre de cordón umbilical (SCU) (*Current Uses and Outcomes of Cellular therapies in the US., 2023 Summary Slides*).

Desde la perspectiva de la medicina transfusional y la terapia celular, el proceso de trasplante consiste en tres fases (Hassan *et al.*, 2022):

- Pre-trasplante: inicia cuando el paciente es identificado como candidato a TCPH y termina al inicio del régimen de acondicionamiento.

- Peri-trasplante: comienza al inicio del régimen de acondicionamiento, continúa con la infusión de CPH y finaliza con la recuperación hematológica (injerto de las líneas celulares).
- Post-trasplante: inicia con el injerto de las líneas celulares y continúa mientras que el paciente permanece injertado.

Esta descrito que previo a la recuperación hematológica (injerto de las líneas celulares) incrementa el requerimiento transfusional. Puesto que los receptores de TCPH autólogo o alogénico recibirán al menos un hemocomponente durante el proceso de trasplante, de los cuales 64-88% se han transfundido eritrocitos y 97-100% reciben transfusión de plaquetas (Regalado-Artamendi *et al.*, 2023, Yuan *et al.*, 2019).

El soporte transfusional en pacientes sometidos a TCPH es un elemento crítico para la atención adecuada. Ya que para obtener desenlaces satisfactorios y no comprometer el resultado del TCPH, es necesario proporcionar hemocomponentes seguros y eficaces durante el periodo previo, durante y posterior al trasplante. Para ello, las actividades transfusionales adicionales para los productos sanguíneos destinados a los receptores de TCPH, son la leucodepleción, irradiación de hemocomponentes y reducción de patógenos (Adkins *et al.*, 2024).

En relación con la leucorreducción, la cantidad de leucocitos residuales varía dependiendo del método utilizado, y se pueden clasificar según la reducción logarítmica en tres categorías: 1) Bajo rendimiento: 1 reducción logarítmica en 90% de los hemocomponentes; 2) Rendimiento intermedio: 1 a 3 reducción logarítmica, en 90% 99.9% de las unidades 3) Alto rendimiento: 4 reducción logarítmica, 99.99% de los componentes sanguíneos (Pandey *et al.*, 2020). La reducción de bajo rendimiento incluye centrifugación y remoción manual o automatizada de la placa leucoplaquetaria. Logra una concentración final de 5×10^8 leucocitos, respecto a la sangre total que contiene 1 a 2×10^9 (Guía para el uso clínico de la Sangre). Otro método es mediante lavado, en el que el hemocomponente se ha removido

una proporción suficiente de plasma y placa leucoplaquetaria mediante lavados sucesivos con solución salina isotónica (NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012). Los métodos de rendimiento intermedio corresponden a los primeros filtros basados en la adhesión con acetato de celulosa. Otro método es mediante congelación y glicerolización, y al momento de descongelar los leucocitos son eliminados mediante lavados consecutivos (Pandey *et al.*, 2020). La reducción de alto rendimiento implica la filtración pre-almacenamiento y post-almacenamiento, utilizando filtros de tercera y cuarta generación que combinan la retención de tamaño, unión electrostática y las interacciones receptor-ligando, logrando obtener una concentración de leucocitos $<1 \times 10^6$. Otra metodología de leucodepleción es mediante la aféresis, proceso en el que el componente sanguíneo es separado del resto de la sangre mediante centrifugación y el resto es retornado al donante (Guía para el uso clínico de la Sangre), (NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012). Esta práctica transfusional ha mostrado reducir las reacciones febriles recurrentes, reacciones transfusionales no hemolíticas, aloinmunización a antígenos leucocitarios y transmisión de citomegalovirus (CMV) (*Guidance for industry FDA*).

Con respecto a la irradiación de componentes sanguíneos, esta puede ser realizada mediante rayos gamma y x, ambos son similares en su capacidad de inactivar los linfocitos T en los componentes de sangre; sin embargo, existe un interés internacional en dejar de utilizar fuentes radiactivas para la irradiación gamma debido a preocupaciones con respecto a la bioseguridad (Foukaneli *et al.*, 2020). El efecto de irradiación sobre los linfocitos depende de la dosis: 5 Gy eliminan la proliferación de linfocitos, 15 Gy dan como resultado una reducción de respuesta al mitógeno de 85% al 90% y 50 Gy dan como resultado una reducción de respuesta al mitógeno 95% al 98.5% (Bahar *et al.*, 2018). Esta práctica ha sido cuestionada para la prevención de enfermedad de injerto contra huésped asociado a la transfusión (EICH-AT), al no demostrar un beneficio adicional para los pacientes; según los datos reportados de eventos adversos el análisis SHOT (por sus siglas en inglés *Serious Hazards of Transfusion*) en 21 años (Abril 1996 a Diciembre 2019) se encontró 14 casos de EICH-AT; 12 casos fueron reportados previos a la

introducción de la leucodepleción pre-almacenamiento (que se logró hasta noviembre 1999), y solo 2 casos se han informado en la literatura tras 21 años posteriores a la introducción de la leucodepleción, (Foukaneli *et al.*, 2020). Por lo tanto, la leucodepleción ha demostrado ser una medida preventiva de bajo costo para la prevención de EICH-AT (Martínez-Hernández *et al.*, 2024).

En cuanto a la tecnología de reducción de patógenos (PRT por sus siglas en inglés *pathogen reduction technology*), durante la década de 1990 y principios de los 2000 han surgido equipos que ayudan a reducir microorganismos mediante la utilización de compuestos químicos y procesos físicos que inhiben la vida de los microorganismos. La mayoría de los PRT están diseñados para alterar los ácidos nucleicos de patógenos. Estas tecnologías pueden emplear luz y fotocatalizadores para inactivar patógenos de la siguiente manera (Mundt *et al.*, 2014):

- Amotosaleno y luz UVA (*Intercept*): amotosaleno se intercala entre las regiones helicoidales de los ácidos nucleicos y la iluminación con luz ultravioleta (UV) UV-A, forma enlaces covalentes entre las bases pirimídicas, inhibiendo la replicación y transcripción, único aprobado por la FDA en EE.UU.
- Amustalina y glutatión (*Intercept*): emplea glutatión como agente quelante para evitar reacciones secundarias y amustalina para alquilar a los ácidos nucleicos. No usa luz UV.
- Azul de metileno (*Theraflex*): emplea el colorante fotoactivo azul de metileno que se asocia con ácidos nucleicos que al exponerse a la luz visible genera una reacción fotodinámica que modifica los ácidos nucleicos.
- Theraflex UV-C: Emplea luz UV-C que interactúa con los ácidos nucleicos para formar dímeros entre las bases nitrogenadas. También emplea agitación para favorecer la penetrancia de la luz.
- Riboflavina y luz UV (*Mirasol*): la riboflavina se emplea como fotosensibilizador y luz UV para dañar selectiva e irreversiblemente a los ácidos nucleicos de los patógenos.

El alcance de la inactivación con riboflavina y luz UV está comprobado para inactivar bacterias (Abela *et al.*, 2018, Ventura *et al.*, 2024), virus (Keil *et al.*, 2015) y parásitos (Jimenez-Marco *et al.*, 2017) en componentes sanguíneos. Además, de garantizar seguridad en situaciones epidemiológicas difíciles para el suministro de componentes sanguíneos como es el caso de ébola (Kasirye *et al.*, 2022), malaria (Allain *et al.*, 2016) zika, chikungunya (Giménez-Richarte *et al.*, 2023), SARS-CoV-2 (Ragan *et al.*, 2020), así como CMV en el caso de receptores de TCPH (Keil *et al.*, 2015). Además de mejorar la seguridad transfusional al prevenir la replicación de estos patógenos, también están descritos beneficios como: eliminación del riesgo de EICH-AT (Bahar *et al.*, 2018), posible disminución de aloinmunización (Kaidarova *et al.*, 2023), reducción de reacciones transfusionales (Piotrowski *et al.*, 2017) y extensión de la vigencia del producto (Mundt *et al.*, 2014). Por consiguiente, favorece el escenario de receptores de TCPH en el ámbito transfusional (Adkins *et al.*, 2024).

El sistema de riboflavina y luz UV es la tecnología que está aprobada en México para la inactivación de productos plaquetarios. Esta aplicación reduce la infectividad de patógenos mediante tres mecanismos combinados: el primero es el daño directo de los ácidos nucleicos de los patógenos con la fuente de luz ultravioleta utilizada en este sistema; el segundo es el daño de los ácidos nucleicos, proteínas y membranas de los patógenos por especies reactivas de oxígeno generadas cuando la riboflavina absorbe la luz e interactúa con el oxígeno disuelto en solución y el tercero es el daño del ácido nucleico del patógeno por la interacción de la riboflavina con los ácidos nucleicos. La exposición de la riboflavina a la luz cuando está asociada o cerca de ácidos nucleicos conduce a una reacción fotoquímica formando lumicromo que puede inducir la oxidación de los residuos de guanina y la rotura de las cadenas. El resultado de esta química es un daño irreversible al ácido nucleico (Mundt *et al.*, 2014).

Por otro lado, más allá del daño específico al material genético de un patógeno, las proteínas y las moléculas de membrana también pueden sufrir daños secundarios, lo que podría conducir a una degradación de la calidad de los productos sanguíneos. Las pruebas para evaluar el efecto potencial y cubren actividad metabólica incluyen la medición de glucosa, lactato o deshidrogenasa láctica (LDH) y pH; y los parámetros plaquetarios incluyeron: el recuento plaquetario, rendimiento, volumen plaquetario medio (VPM) y fenómeno de *swirling* o remolino (fenómeno de difusión de luz utilizado para confirmar que las plaquetas mantienen su forma discoide) (Kaiser-Guignard *et al.*, 2014). Esta identificado que la producción de lactato y el pH tiene correlaciones con la recuperación plaquetaria (Goodrich *et al.*, 2006). Por otro lado, con respecto a la evaluación clínica, un metaanálisis de pacientes hematológicos oncológicos demuestra evidencia de alta calidad de que las transfusiones de plaquetas sometidas a PRT aumentan el riesgo de refractariedad plaquetaria y el requerimiento transfusional de plaquetas y también se demostró con evidencia de calidad moderada que no afectó la mortalidad, el riesgo de sangrado clínicamente significativo o grave o el riesgo de un evento adverso grave (Estcourt *et al.*, 2017).

No obstante, a pesar de los efectos negativos en el producto sanguíneo; las plaquetas con PRT han demostrado tener ventajas que favorecen la disponibilidad de productos para receptores de TCPH, ya que se pueden transferir inmediatamente a los servicios de transfusión del hospital, reducen el riesgo de transmisión del CMV y disminuye el riesgo de reacciones transfusionales.

CAPITULO III

HIPOTESIS

Hipótesis de investigación (Hi)

La inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta no altera la actividad metabólica, parámetros plaquetarios ni el incremento corregido del recuento plaquetario de plaquetas obtenidas por aféresis y transfundidas en receptores de trasplante de hematoprogenitores.

Hipótesis nula (Ho)

La inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta altera la actividad metabólica, parámetros plaquetarios y el incremento corregido del recuento plaquetario de plaquetas obtenidas por aféresis y transfundidas en receptores de trasplante de hematoprogenitores.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Documentar la concentración de parámetros que evalúan la actividad metabólica (glucosa, LDH, pH), parámetros plaquetarios (recuento plaquetario, rendimiento, VPM, fenómeno *swirling*) e IRC plaquetario en receptores de trasplante de hematoprogenitores que fueron transfundidos con plaquetas obtenidas por aféresis y sometidas a inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta.

Objetivos específicos

Correlacionar los parámetros de actividad metabólica con el IRC plaquetario.

Correlacionar los parámetros plaquetarios con el IRC plaquetario.

Documentar los requerimientos transfusionales de productos plaquetarios previo a la recuperación hematológica.

CAPITULO V

MATERIAL Y METODOS

Definición y cálculo de la muestra

Universo del estudio

Se desarrolló en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y la información se colectó a partir de reportes de laboratorio, así como del expediente clínico.

Población del estudio

Estuvo constituida por los productos de plaquetas obtenidas por aféresis que fueron sometidas al proceso de inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta, y que fueron transfundidos en receptores de trasplante de hematoprogenitores, en el periodo enero a diciembre 2025.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó fórmula para proporciones en poblaciones finitas, esperando que el 73% de los pacientes sometidos a TCPH tengan requerimiento transfusional de plaquetas (literatura menciona 97-100%), con precisión del 0.05 y un intervalo de confianza del 95%. Se obtuvo muestra de 42 procedimientos.

Fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{(96)(1.96)^2(0.5)(1-.5)}{(0.05)^2(96-1) + (1.96)^2(0.5)(1-0.5)}$$

$$n = 42$$

Donde:

N= Estimado de pacientes sometidos a TCPH (96)

Z= Intervalo de confianza (95% = 1.96)

P= Proporción de observaciones que se espera (0.5)
Q= Contraparte de % de observaciones que se espera obtener de una
variable nominal (1-P)
d= Margen de error deseado (0.05)
n= muestras a estudiar (42)

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Productos plaquetarios que cuenten con los requisitos técnicos para el proceso de PRT:

- Volumen entre 170 mL a 360 mL
- Concentración de plaquetas entre 0.8 a 2.10 x10⁶/μL
- Que el PRT se realice dentro 2 a 22 horas posterior a la colecta.

Productos de plaquetas obtenidos por aféresis que fueron sometidos a PRT y que sean transfundidos a:

- Mayores de 18 años de edad.
- Receptores de TCPH (autólogo, alogénico idéntico y haploidéntico) con diagnóstico de enfermedad hematológica benigna o maligna.

Criterios de exclusión

Productos plaquetarios con lipemia.

Productos plaquetarios que hayan sido transfundido a pacientes que no cuenten con reporte de biometría hemática, para la determinación del IRC plaquetario.

8.1.1 Operacionalización de variables

La clasificación de variables según el nivel de medición se describe en la

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Nivel de medición	Escala de medición
Cuantitativa	Continua	
	Glucosa	Intervalares
	LDH	Intervalares
	pH	Intervalares
	Recuento plaquetario	Intervalares
	Rendimiento plaquetario	Intervalares
	Volumen plaquetario medio	Intervalares
	IRC plaquetario	
Cualitativa	Nominal	
	Fenómeno de <i>swirling</i>	Dicotómica
	Refractariedad plaquetaria	Dicotómica
	Requerimiento transfusional de plaquetas	Dicotómica

LDH: Deshidrogenasa láctica; IRC: incremento corregido del recuento plaquetario

8.2 Procedimientos

8.2.1 Aféresis plaquetaria

Previo a la extracción de la unidad, los donadores fueron evaluados y seleccionados de acuerdo con los criterios clínicos y de laboratorio establecidos en NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos y a la Guía Nacional de criterios para la selección de donantes de sangre y sus componentes sanguíneos para el uso terapéutico. Posteriormente se llevó a cabo el proceso de aféresis para la obtención de plaquetas en los separadores celulares Trima Accel o Spectra Optia de *Terumo BCT*. Dicho proceso consiste en extraer sangre del donador y se mezcla con

anticoagulante ACD. La sangre y el anticoagulante entran a la centrífuga donde la sangre se separa en los diferentes componentes dependiendo de la densidad (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y plasma), las plaquetas son derivadas a una bolsa y el resto de los hemocomponentes son retornados al donador. Posterior a la colecta, se colectó muestra para la determinación de los analitos para la evaluación de la actividad metabólica y parámetros plaquetarios basales (previo a la inactivación de patógenos).

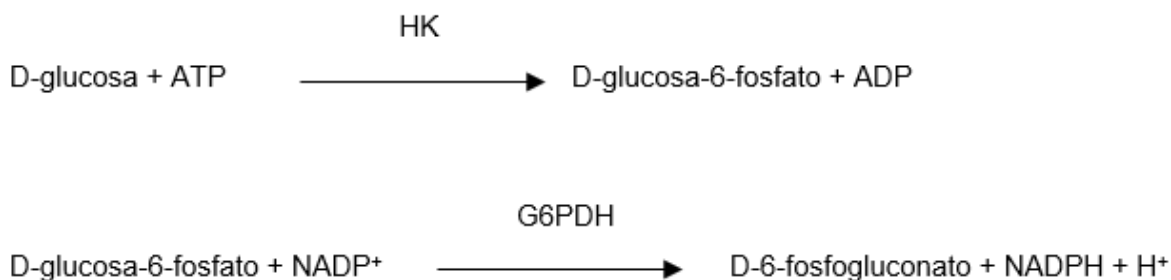
8.2.2 Inactivación de patógenos

Se llevó a cabo el proceso de PRT en el equipo Mirasol de *Terumo BCT*. Este sistema consta de un iluminador, bolsa de iluminación/almacenamiento y una solución RB. El iluminador suministra la dosis necesaria de 6.2 J/mL de luz UV al contenido de la bolsa de iluminación según el volumen del producto y la tasa de flujo medida. La bolsa de iluminación/almacenamiento está hecha de materiales biocompatibles, está adaptada a un sistema cerrado que permite la conexión a las bolsas de los componentes hemáticos y a una bolsa extra que contiene a la RB. La solución de RB estéril contiene 500 $\mu\text{mol/L}$ en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % con un pH ajustado con ácido clorhídrico para que esté en el rango de 4 a 5. Se añade un volumen de 35 ± 5 mL de esta solución a un componente sanguíneo para producir una concentración final de aproximadamente 50 $\mu\text{mol/L}$. Posterior a este proceso, se colectó muestra para evaluar la actividad metabólica y parámetros plaquetarios.

8.2.3 Determinación de glucosa

Se empleó el equipo Cobas Pure de Roche Diagnostics, el cual utiliza metodología de espectrofotometría y su fundamento emplea el método enzimático. Donde la hexoquinasa (HK) cataliza la fosforilación de glucosa mediante la ATP para formar glucosa-6-fosfato y ADP. La reacción continúa con el empleo de una segunda enzima, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

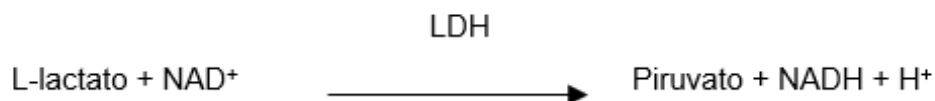
(G6PDH), que cataliza la oxidación de glucosa-6-fosfato por NADP para formar NADH.



La concentración de NADPH formado es directamente proporcional a la concentración de la glucosa. Se determina cuantificando el aumento de absorbancia.

8.2.4 Determinación de deshidrogenasa láctica

Se empleó el equipo Cobas Pure de Roche Diagnostics, el cual utiliza metodología de espectrofotometría y su fundamento parte en que la LDH cataliza la conversión de L-lactato a piruvato. El NAD^+ se reduce a NADH:



La tasa inicial de formación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la LDH, y se determina cuantificando el aumento de la absorbancia.

8.2.5 Determinación de pH

Se empleó el potenciómetro pHmetro FiveGo, donde previamente requiere colocar el electrodo en buffers de calibración y posteriormente se realiza la lectura del pH.

8.2.6 Cuantificación de plaquetas

Se utilizó el analizador hematológico automatizado Sysmex XN-1000 el cual para la cuantificación de plaquetas emplea el enfoque hidrodinámico.

8.2.7 Determinación de volumen plaquetario medio

Para su obtención se empleó el analizador hematológico automatizado Sysmex XN-1000, el cual se determina de la altura media de los impulsos de tensión formados durante el recuento de plaquetas.

8.2.8 Evaluación de fenómeno de *swirling*

Se realizó observando a contraluz y con agitación suave de la bolsa de la unidad de plaquetas.

8.2.9 Cálculo del incremento del recuento corregido (IRC)

Para determinar la respuesta a las plaquetas transfundidas, para ello se aplicó la siguiente fórmula (Prasad *et al.*, 2023):

$$\text{IRC} = \frac{(\text{Plaquetas post transfusión}/\mu\text{L} - \text{plaquetas pre-transfusión}/\mu\text{L}) * (\text{superficie corporal en m}^2)}{\text{Plaquetas transfundidas} \times 10^{11}}$$

Para determinar la superficie corporal (SC) se realizó mediante el siguiente cálculo:

$$\text{SC} = \frac{(\text{Estatura en cm}) * (\text{Peso en kg})}{3600}$$

1. Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa estadístico SPSS v. 22. Se empleó estadística descriptiva para medidas de tendencia central y dispersión. Se evaluó la normalidad de las variables con *Kolmogorov Smirnov*. En muestras paramétricas se utilizó *T de Student* para muestras relacionadas con el

objetivo de determinar diferencias entre la media previo y posterior a la RPT. En el caso de muestras no paramétricas se analizó con *Wilcoxon* para determinar la diferencia entre la mediana previa y posterior a la RPT. Para las variables categóricas se calculó porcentaje y frecuencia; la comparación de estas variables mediante χ^2 . Para medir la relación entre dos variables continuas se empleó la correlación de *Pearson* (muestras paramétricas), en el caso de muestras no paramétricas se realizó mediante correlación de *Spearman*. El valor de p se consideró significativo < 0.05 .

CAPITULO VI

RESULTADOS

Para el presente trabajo se realizó un total de 44 recolecciones de plaquetas por aféresis dirigidas a pacientes mayores de edad, candidatos y sometidos a un proceso de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Respecto a los datos de donación un total de 37 sujetos (84%) fueron donadores masculinos mientras que las 7 (16%) donaciones restantes fueron femenino. El grupo predominante de donación fueron unidades de plaquetas O+ 31 (70.5%), seguido de A+ con un total de 10 unidades (22.7%) y finalmente el grupo menos predominante fue el grupo B+ con un total de 3 unidades (6.8%). Las plaquetas obtenidas por aféresis quedaron a disposición para 24 pacientes de entre 18 y 62 años de edad, sometidos a protocolo de trasplante de tipo autólogo, haploidéntico y alogénico idéntico, teniendo una variedad de diagnósticos hemato patológicos para los cuales las unidades quedaron a disposición de pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda B (LLA-B) siendo un total de 18 unidades dirigidas (40.9%), 10 a pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (22.7%), 6 para aquellos con Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) (13.6%), 3 con Linfoma No Hodgkin (LNH) (6.8%), 5 con Mieloma Múltiple (MM) (11.4%) y 2 con Anemia Aplásica (AA) (4.5%).

Los valores obtenidos en la evaluación de parámetros entre las plaquetas previo y posterior a su inactivación se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de parámetros metabólicos y plaquetarios pre y post inactivación con riboflavina y luz ultravioleta (N=44).

Parámetro	Previo a inactivación	Posterior a inactivación	Valor de <i>p</i>
Glucosa (g/dL) *	275.49 (131-348)	231.45 (114-301)	<0.001
LDH (U/L) *	217.20 (91-635)	159.56 (74-592)	<0.001
pH *	7.49 (7.05-7.8)	7.31 (6.81-7.62)	<0.001
Cantidad de plaquetas en la unidad (x10 ⁶ /μL)*	1504.02 (1132-1887)	1197.18 (934-1541)	<0.001
Rendimiento plaquetario(x10 ¹¹)*	4.59 (2.8-6.8)	2.63 (2.00-4.90)	<0.001
VPM (fL)**	9.47 (8.1-11.6)	9.19 (7.9-11.20)	<0.001
Fenómeno de <i>swirling</i>	Presente	Presente	NA

Datos expresados en mediana (rangos);

VPM: Volumen Plaquetario Medio; LDH:

Deshidrogenasa Láctica.

*Pruebas analizadas mediante *Wilcoxon* ** Pruebas analizadas mediante *T de Student*.

Respecto a la evaluación de la presencia del fenómeno de *swirling*, el total de las 44 unidades mantuvieron presente este parámetro tanto antes como después de la inactivación tal como se presenta en las imágenes de a continuación.

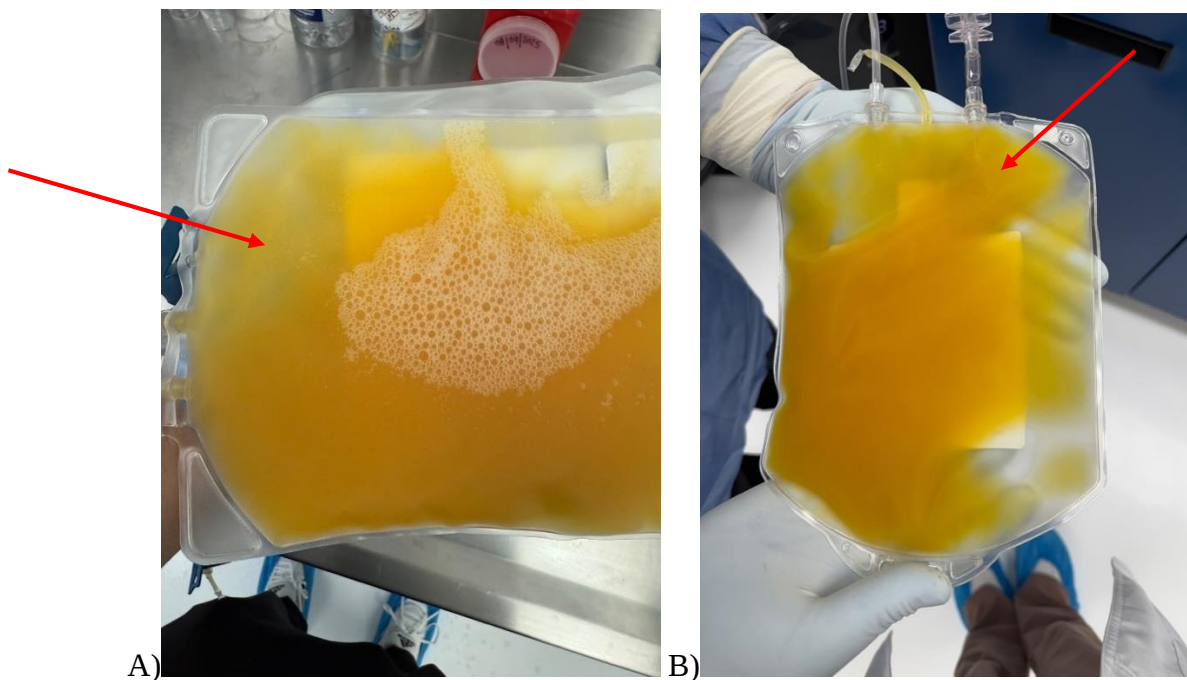


Figura 1. Comparación de la visualización del fenómeno de *swirling* entre plaquetas antes de la inactivación (A) y después de inactivación (B).

Tabla 3. Medición de IRC en pacientes que recibieron plaquetas inactivadas obtenidas por aféresis

# de paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Tipo TCPH	Fase TCPH	UT	Dosis de plaquetas transfundidas	IRC 24 HRS	IRC 48 HRS	Día post TPH	Datos clínicos de refractariedad
1	M	44	LNH	Autólogo	Peri	1	2.98	-	7.31	+10	Tos e infección
2	M	53	LMA	Haploidéntico	Post	1	2.39	15.02	-	+23	Diarrea, acidosis metabólica y neumonía
3	M	18	LLA-B	Haploidéntico	Peri	2	2.68 5.39	13 -	- 0	+5 +6	Fiebre
4	M	18	LLA-B	Haploidéntico	Peri y post	6	3.38 3.29 2.91 2.74 3.33 2.93	3.25 2.86 - 6.19 5.29 -	- - 30.6 - - 1.39	+5 +9 +10 +122 +137 +135	Paciente en recaída

5	M	21	LLA-B	Haploidéntico	Peri	2	3.32 2.86	7.35 -	- 0	+9 +12	Fiebre
6	M	36	LLA-B	Alogénico idéntico	Pre y peri	3	2.74 2.33 2.93	- 5.43 11.32	0 - -	-60 +7 +10	Fiebre
7	M	41	MM	Autólogo	Peri	1	2.71	-	0	+6	Fiebre
8	M	41	MM	Autólogo	Peri	1	2.66	34	-	+7	-
9	M	40	MM	Autólogo	Peri	1	2.86		4.55	+6	-
10	M	59	LMA	Haploidéntico	Peri y post	4	2.92 2.43 2.80 3.27	12.68 - 2.47 13.30	- 1.84 - -	+4 +5 +8 +11	Fiebre

11	M	18	LLA-B	Alogénico idéntico	Post	1	2.93	5.69	-	+12	Fiebre
12	M	60	LNH	Autólogo	Peri	1	2.98	5.94	-	+7	-
13	F	62	MM	Autólogo	Post	1	5.39	-	19.22	+8	-
14	M	24	LMA	Haploidéntico	Peri	1	2.58	-	0.14	0	-
15	F	42	LLA-B	Haploidéntico	Post	1	2.81	10.56	-	+11	Paciente en recaída
16	F	40	LMA	Alogénico idéntico	Post	1	3.66	8.53		+8	Hematuria
17	F	23	LLA-B	Alogénico idéntico	Post	2	2.54 3.37	11.09 24.05	- -	+8 +11	-
18	F	46	MM	Autólogo	Peri	1	2.92	-	6.60	+7	-

19	M	18	LLA-B	Haploidéntico	Post	1	3.15	-	10.83	+41	-
20	M	41	LMMC	Alogénico idéntico	Post y pre	6	3.26	-	0	+473	Foco infeccioso, fiebre y paciente en recaída
							2.89	-	0.46	+476	
							2.75	12.45	-	+488	
							3.20	-	22.51	+495	
							2.66	0	-	+536	
							2.52		7.62	+4	
										+5	
21	M	19	LMA	Alogénico idéntico	Peri y post	2	3.33	14.39	-	+6	-
							2.98	-	32.5	+10	
22	M	52	AA	Alogénico idéntico	Pre	2	2.85	10.91	-	-11	-
							3.33	-	0	-9	
23	F	53	LNH	Autólogo	Peri	1	3.20	-	28.64	+7	Diarrea y mucositis

24	M	57	LMA	Alogénico idéntico	Peri	1	3.30	24	-	+2	-
----	---	----	-----	--------------------	------	---	------	----	---	----	---

IRC: Incremento del recuento corregido; TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; UT: Unidades transfundidas; HRS: horas; M: Masculino; F: Femenino; LNH: Linfoma No Hodgkin; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LLA-B: Leucemia Linfocítica Aguda B; MM: Mieloma Múltiple; LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica; AA: Anemia Aplásica

Respecto al Incremento del Recuento Corregido de plaquetas en pacientes transfundidos, se realizó una evaluación por biometría hemática a las 24-48 horas obteniendo una media de IRC de 9.73 (0-34). De los pacientes valorados, se realizó también una evaluación respecto a su requerimiento transfusional de lo cual se observó que los 24 pacientes (100%) recibieron una o más unidades de plaquetas por requerimiento asociado a trombocitopenia severa, de estos 24 pacientes 9 de ellos un requerimiento transfusional igual o mayor a dos unidades en un intervalo máximo de 5 días; donde se pudo apreciar que estos pacientes presentaban un comportamiento de refractariedad a la transfusión pero que se dedujo que era asociado a infección viral y sintomatología febril en su mayoría. Con base en ello y el comportamiento general de la población de estudio, es importante mencionar también que se encontró que el requerimiento transfusional respecto a plaquetas en estos pacientes sometidos a TCPH oscilaba entre necesidad transfusional entre 4 a 12 días a partir de la infusión de CPH en la mayoría de los pacientes.

Tabla 4. Número unidades de aféresis plaquetaria trasfundidas por diagnóstico

Diagnóstico	LLA-B	LMA	LNH	MM	AA	LMMC
Número de unidades trasfundidas	18	10	3	5	2	6
IRC Mediana (rango)	8.27 (0-30.6)	12.48 (0.14-32.5)	13.96 (5.94-28.64)	12.87 (0-34)	5.45 (0-10.91)	7.17 (0-22.51)

LLA-B: Leucemia Linfocítica Aguda B; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin; MM: Mieloma Múltiple; AA: Anemia Aplásica; LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica; IRC: Incremento del recuento corregido.

Se realizó la correlación de *Spearman* entre IRC y los parámetros metabólicos post inactivación (glucosa, LDH y pH); donde se observó que no hubo una correlación estadísticamente significativa. Asimismo, mediante correlación de *Spearman* entre el IRC y los parámetros plaquetarios post inactivación (cantidad de plaquetas y rendimiento plaquetario) no demostraron correlación estadísticamente significativa.

De igual manera, el análisis de correlación de *Pearson* entre IRC y VPM no mostró una correlación estadísticamente (Tabla 3).

Tabla 5. Correlaciones de parámetros metabólicos y plaquetarios con IRC (N=44)

Parámetros	Coeficiente de correlación	Valor de <i>p</i>
Glucosa*	0.103	0.518
LDH*	-0.018	0.911
pH*	-0.203	0.197
Cantidad de plaquetas*	0.064	0.689
Rendimiento plaquetario*	0.227	0.149
VPM**	0.167	0.290

IRC: Incremento del recuento corregido; LDH: Deshidrogenasa láctica; VPM: Volumen plaquetario Medio.

* Valores evaluados por correlación de *Spearman* **Valores evaluados por correlación de *Pearson*

CAPITULO VII

DISCUSION

La inactivación de patógenos con riboflavina y luz UV en productos plaquetarios para su uso transfusional hoy en día es un área de bastante interés en la medicina transfusional mundial y sobre todo en México. El requerimiento transfusional se puede presentar en distintos escenarios cotidianos médicos dónde es importante buscar una transfusión lo más segura para el receptor del componente a recibir, es por ello por lo que el área de inactivación de patógenos ha crecido bastante ya que hay una variedad de agentes infecciosos que con la serología convencional podrían pasar desapercibidos al estar en su periodo de ventana. Los procedimientos y las metodologías para la selección o exclusión de donadores junto con las pruebas de serología han tenido un alto impacto en la reducción del riesgo de transmisión de agentes infecciosos por transfusión, sin embargo, un donador infeccioso por periodo de ventana puede pasar desapercibido incluso con el tamizaje por NAT, e incluso hoy en día debe tenerse en cuenta los agentes infecciosos emergentes que puedan surgir que pongan a prueba los protocolos y metodologías establecidas por las normatividades actuales de los bancos de sangre. Teniendo en cuenta que muchos países en vías de desarrollo se encuentran en una mayor exposición a estos posibles escenarios, se han desarrollado métodos que reduzcan la carga de patógenos en los productos de banco de sangre para disminuir aún más el riesgo de transmisión de patógenos, enfermedades y eventos adversos. La técnica de inactivación con riboflavina y luz ultravioleta funciona mediante un mecanismo de daño selectivo en ácidos nucleicos de patógenos sin unirse a células ni proteínas a partir de una transferencia electrónica por parte del fotoproducto de la riboflavina que depende de oxígeno que converge en una modificación de los ácidos nucleicos lo cual lo hace una técnica irreversible (Marschner *et al.*, 2011). A pesar de que se habla de un daño selectivo e irreversible a los patógenos, es importante un monitoreo y constante investigación en este tema ya que en algunos casos se ha

descrito que la actividad de estos fotoproductos en plaquetas lleva a un aumento en la activación plaquetaria medida por P Selectina y un aumento metabólico con función mitocondrial descrita como intacta (Díaz *et al.*, 2009).

Con base en estos antecedentes, se plantea la hipótesis del estudio sobre el impacto de esta técnica de inactivación sobre los productos plaquetarios, sus parámetros metabólicos y plaquetarios, además de identificar como es el impacto en el recuento corregido de plaquetas a pacientes sometidos a TCPH cuando reciben transfusión de unidades previamente inactivadas.

En primera instancia se realizó una evaluación a los parámetros metabólicos analizados, donde se observa una disminución con significancia estadística mediante una comparación por estadístico de Wilcoxon en los valores de glucosa, LDH y pH previo y posterior a la inactivación. La evaluación de la glucosa es un punto importante del metabolismo de las plaquetas ya que estas según sea su estado de activación, alternan entre la vía metabólica de la glucólisis o la fosforilación oxidativa. En el caso de las plaquetas en reposo, la mayor parte de su energía o ATP generado se da por glucólisis y cuando hay una activación plaquetaria la plaqueta aumenta su captación de glucosa y entra en un estado glucolítico, lo cual desemboca en una aceleración para captar la glucosa y producir lactato. Esta entrada de glucosa en la plaqueta se da gracias a la presencia de transportadores GLUT 1 y 3 presentes en los gránulos alfa y en su membrana (Kolczynska *et al.*, 2025). Con base en este fundamento de metabolómica plaquetaria, se puede observar una disminución significativa en los valores de glucosa y deshidrogenasa láctica antes y después de la inactivación; sin embargo, esta disminución no se ve relacionada con un cambio en la estabilidad de la plaqueta ni es indicativo de una activación plaquetaria en el producto inactivado con riboflavina y luz UV.

Ahora, enfocando el análisis en las variaciones de pH se puede observar en los resultados una significancia estadística entre el valor del pH pre y post inactivación.

Dentro del comportamiento de las unidades inactivadas, en su mayoría se observó una disminución en el pH el cual aún se mantiene en los rangos óptimos establecidos por el control de calidad de las plaquetas obtenidas por aféresis además de que los valores de pH obtenidos se mantienen dentro de los valores de referencia establecidos por las NOM-253-SSA1-2012 respecto a las unidades de plaquetas obtenidas por aféresis. Para entender esta disminución, es importante tener en cuenta que aunque es sabido que los niveles de pH en sangre son estables, la extracción del componente sanguíneo modula un cambio sistémico del estado basal del flujo plaquetario que con ello, es sabido que la alcalosis se relacionaría con un aumento en la agregación y activación plaquetaria, ya que se asocia con un aumento en la entrada de calcio; a diferencia que, en una acidosis se tiene un efecto contrario donde se afectan el flujo de calcio, la adhesión, activación y agregación plaquetaria. Además es importante tener en cuenta que el uso de ACD puede relacionarse con una disminución de pH que mantenga y preserve la estructura y funcionalidad plaquetaria para facilitar su agregación en eventos fisiológicos posteriores (Schmuckenschlager *et al.*, 2022) Teniendo en cuenta eso, se puede interpretar que, si bien hay una significancia estadística en el cambio sobre los valores de pH posteriores a inactivación, se puede observar que el pH de la plaqueta sigue estando en intervalos y valores en los cuales la plaqueta es funcional y ha mantenido su actividad de manera óptima. Por otro lado, se revisó un artículo de una universidad en Sudáfrica donde se realizó una evaluación de parámetros metabólicos de 18 unidades inactivadas con riboflavina y luz UV a medianas y altas dosis de luz UV; donde ellos pudieron demostrar un comportamiento en las plaquetas de una disminución proporcional en los valores de glucosa, LDH y pH a partir de la inactivación y durante su almacenamiento (Goodrich *et al.*, 2006). De igual manera Reikvam *et al.*, en 2010 también documentaron una disminución de pH y glucosa durante el almacenamiento de la unidad posterior a la inactivación. Con base en ello, nuestro análisis muestra un comportamiento similar a una disminución de pH, LDH y glucosa posterior a la inactivación; sin embargo, ellos no documentan una comparación entre el antes y después de la inactivación. A pesar de esto, nuestros resultados y la comparación de ambos estudios, coincidimos con

que la riboflavina junto con luz UV a ciertas dosis, desemboca en una alteración significativa de parámetros metabólicos de la plaqueta que en condiciones *in vitro* e *in vivo* se pueden asociar a una mejor recuperación y supervivencia por recolección y post inactivación, además de un buen almacenamiento de la unidad.

Respecto a los cambios observados post inactivación en parámetros plaquetarios, entre estos el número de plaquetas en la unidad, el volumen plaquetario medio, rendimiento de la unidad y la presencia de fenómeno de *swirling*, este análisis se considera relevante ya que la comparación del número de plaquetas antes y después de la inactivación permite evaluar si hay cambios significativos que repercuten en la calidad del hemocomponente. En el caso de este estudio se observó disminución estadísticamente significativa entre la cantidad de plaquetas antes y después de la inactivación; sin embargo, se puede asumir que la pérdida que puede llegar a darse durante el proceso de inactivación no compromete ni afecta de manera negativa al producto plaquetario y que puede ser una pérdida asociada al manejo de la muestra durante el montaje del kit de inactivación del sistema mirasol. Aunque, el fabricante describe pérdida estimada del 1 al 2% del producto; no obstante, en nuestro estudio se observó un promedio de disminución del 6.1%, siendo mayor al indicado por el fabricante.

Respecto a la evaluación del fenómeno de *swirling* y como se indica en los resultados, el total de plaquetas mantuvieron esta característica antes y después de la inactivación, lo cual como describe Arroyo *et al.* en 2021, indica integridad plaquetaria óptima, ya que este fenómeno es causado por una difracción de la luz incidente en las plaquetas, las cuales, por su forma discoide natural, generan ese efecto de remolino, y cuando hay un daño, se efectúa un cambio estructural que genera la desaparición de este fenómeno. Dicho de otra manera, forma parte del control de calidad del producto plaquetario de aféresis para evaluar lesiones que afecten su morfología y función biológica durante el almacenamiento. En el caso del estudio, la inactivación realizada no generó ningún impacto negativo en esta característica.

Por otro lado, respecto al parámetro del VPM, se observó una disminución estadísticamente significativa después de la inactivación. Esto es importante a tener en cuenta, ya que el VPM es aquella medida que precisa el tamaño de la plaqueta y que de manera fisiológica el VPM es inversamente proporcional al recuento plaquetario, y que además se ha descrito que el desgaste plaquetario puede provocar cambios en la relación de VPM y el conteo plaquetario; sin embargo, el uso correcto del VPM es correlacionándolo con actividad plaquetaria donde se describe que plaquetas con VPM incrementado mayor a 15fL se caracterizan por ser células más jóvenes y con mayor reactividad que plaquetas con VPM normal (Korniluk *et al.*, 2019).

También se evaluó el rendimiento de la unidad antes y después de la inactivación donde se observó una disminución significativa posterior a la inactivación. Se ha propuesto que, para lograr un incremento transfusional aproximado de 20000 plaquetas/ μ L se requiere una dosis con un rendimiento entre 2.6 y 3×10^{11} plaquetas. Por lo tanto, una reducción significativa en el rendimiento podría repercutir con una transfusión insuficiente para generar un aumento esperado en las cifras de plaquetas del paciente como lo describió Barbolla *et al.*, en 2020. Esta situación es importante contemplarla sobre todo en unidades cuyo rendimiento basal se encuentre entre 2.6 y 3×10^{11} plaquetas, ya que son valores limítrofes al rendimiento mínimo esperado para una dosis terapéutica de plaquetas. Cabe destacar que, a pesar de la disminución significativa en el rendimiento plaquetario, se cumplió con el rendimiento plaquetario mínimo requerido ya que todos los pacientes recibieron una dosis de plaquetas mayor a 2.3×10^{11} plaquetas.

Respecto a la medición de IRC, este es de particular importancia en pacientes de trasplante de CPH, ya que suelen presentar citopenias severas debido a los esquemas de acondicionamiento y del propio trasplante. En este contexto, la monitorización del IRC, permite detectar oportunamente la refractariedad plaquetaria. Esta se confirma cuando no se logró un incremento suficiente tras 2

transfusiones sucesivas en menos de 72 horas (León De González., 2012). Con base en distintas guías y bibliografía se establece que una respuesta transfusional satisfactoria corresponde con IRC entre 7.5 y 10. Por consiguiente, abordando los objetivos específicos de este estudio, la evaluación del IRC se realizó mediante la cuantificación de plaquetas a las 24 y 48 horas posterior a la transfusión. Se obtuvo una mediana de IRC de 9.73 el cual fue similar a la mediana obtenida por *Jaime y Vázquez et al.* en 2018 donde estudiaron el IRC de 142 productos plaquetarios obtenidos por aféresis e infundidos a 85 pacientes, quienes presentaron una mediana de IRC a las 24 horas de 11.8. En nuestro estudio, en los pacientes que no logran un IRC mayor a 7.5, es necesario identificar el motivo de refractariedad. Esta puede estar asociada a una causa inmunológica (anticuerpos anti plaquetas) o no inmunológica (fiebre, sepsis, esplenomegalia, sangrado, fármacos), siendo estas últimas causas las más frecuentes en pacientes sometidos a trasplante de CPH (Barbolla *et al.*, 2020). Además, se demostró que a pesar de la disminución en el rendimiento de plaquetas se obtuvo un IRC óptimo por diagnóstico; sin embargo, aún existe apertura a que el requerimiento transfusional del paciente sometido a TCPH aumente ante las citopenias en respuesta al trasplante. En el presente estudio se observó que 9 pacientes presentaron requerimiento transfusional asociado a refractariedad secundaria a fiebre principalmente, por lo que, su incremento corregido no fue suficiente al punto de requerir una segunda transfusión en menos de 5 días a partir de la primera unidad de plaquetas transfundida.

Finalmente, se realizó una correlación entre los parámetros metabólicos posteriores a la inactivación con respecto al IRC, donde los resultados obtenidos indican que las alteraciones observadas no tuvieron repercusión clínica sobre el IRC. De manera similar, los parámetros plaquetarios, no mostraron una asociación con el IRC, lo que sugiere que los cambios no afectan de manera significativa la eficacia transfusional. De tal manera que, estos hallazgos sugieren que el IRC es independiente de las variaciones observadas en los parámetros metabólicos y plaquetarios posteriores a la inactivación. Por el contrario, el IRC podría estar influenciada en mayor medida a

factores propios del paciente ya sea por refractariedad de origen inmune o no inmune.

CAPITULO VIII

CONCLUSION

El presente estudio demostró que la inactivación de patógenos con riboflavina y luz ultravioleta produjo cambios significativos en los parámetros metabólicos y plaquetarios de unidades obtenidas por aféresis. Sin embargo, el fenómeno de *swirling* se mantuvo sin alteraciones. A pesar de la disminución de los parámetros evaluados, no se evidenció una correlación del IRC y estos cambios. Lo que sugiere que las alteraciones inducidas por la inactivación de patógenos no tuvieron un impacto clínicamente relevante en los receptores de trasplante de CPH evaluados en este estudio y que el IRC podría estar influenciada en mayor medida a factores propios del paciente.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

Abela, M. A., Fenning, S., Maguire, K. A., & Morris, K. G. (2018). Bacterial contamination of platelet components not detected by BacT/ALERT®. *Transfusion Medicine*, 28(1), 65–70. <https://doi.org/10.1111/tme.12458>.

Adkins, B. D., Jacobs, J. W., Booth, G. S., Savani, B. N., & Stephens, L. D. (2024). Transfusion support in hematopoietic stem cell transplantation: A contemporary narrative review. *Clinical Hematology International*, 6(1), 128–140. <https://doi.org/10.46989/001c.94135>

Allain, J. P., Owusu-Ofori, A. K., Assennato, S. M., Marschner, S., Goodrich, R. P., & Owusu-Ofori, S. (2016). Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on transfusion-transmitted malaria. *The Lancet*, 387(10029), 1753–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00581-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00581-X)

Almaguer D. (2024). Reassessing blood product irradiation in haploidentical transplantation: a single-center perspective. *Hematology*, 29(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2420144>.

Arroyo Rubio, C. E., Jaramillo Ruales, K. E., & Chiriboga Ponce, R. F. (2021). Determinación de la viabilidad de los concentrados plaquetarios obtenidos de capa leucocitaria (buffy coat) durante siete días de almacenamiento. *Revista Ciencias de la Salud*, 19(3), 121–133. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.10720>

Bahar, B., & Tormey, C. A. (2018). Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(5), 662–667.

Bowden, R. A., Slichter, S. J., Sayers, M., Weisdorf, D., Cays, M., Schoch, G., Banaji, M., Haake, R., Welk, K., Fisher, L., McCullough, J., & Miller, W. (1995). A comparison of leukocyte-reduced and CMV-seronegative blood products. *Blood*, 86(9), 3598–3603.

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. (2014). *Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud*.

Center for International Blood and Marrow Transplant Research. (2023). *Current uses and outcomes of cellular therapies in the US*.

Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. (2024). *Guía nacional de criterios para la selección de donantes de sangre*.

Díaz Sánchez, D., & Canle, O. (2009). Métodos de inactivación de patógenos en plasma fresco y concentrado de plaquetas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 25(3).
https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/02/447974/metodos-de-inactivacion-de-patogenos-en-plasma-fresco-y-concent_z3YNxkO.pdf

Estcourt, L. J., Malouf, R., Hopewell, S., Trivella, M., Doree, C., Stanworth, S. J., & Murphy, M. F. (2017). Pathogen-reduced platelets for prevention of bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD009072.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009072.pub3>

Foukaneli, T., Kerr, P., Bolton, P. H. B., et al. (2020). Guidelines on the use of irradiated blood components. *British Journal of Haematology*, 191, 704–724.

Gale, R. P., Seber, A., Bonfim, C., & Pasquini, M. (2016). Haematopoietic cell transplants in Latin America. *Bone Marrow Transplantation*, 51(7), 898–905. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.35>

Giménez-Richarte, Á., Ortiz de Salazar, M. I., Giménez-Richarte, M. P., Larrea, L., Arbona, C., Marco, P., & Ramos-Rincón, J. M. (2023). Pathogen inactivation methods for arboviruses. *Tropical Medicine & International Health*, 28(4), 262–274. <https://doi.org/10.1111/tmi.13863>

Goodrich, R. P., Li, J., Pieters, H., Crookes, R., Roodt, J., & Heyns, A. D. (2006). Platelet quality and in vivo viability. *Vox Sanguinis*, 90(4), 279–285. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00761.x>

Guidance for Industry. (2012). *Pre-storage leukocyte reduction of blood components*. FDA.

Hassan, S., & Andrzejewski, C. (2022). Hemotherapy in stem cell transplantation. *Annals of Blood*, 7, 14. <https://doi.org/10.21037/aob-21-86>

Jaime-Pérez, J. C., Vázquez-Hernández, K. E., Jiménez-Castillo, R. A., Fernández, L. T., Salazar-Riojas, R., & Gómez-Almaguer, D. (2018). Platelet survival in hematology patients assessed by CCI. *American Journal of Clinical Pathology*, 150(3), 267–272. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy052>

Jiménez-Marco, T., Cancino-Faure, B., Girona-Llobera, E., Alcover, M. M., Riera, C., & Fisa, R. (2017). Riboflavin/UV pathogen reduction for *Trypanosoma cruzi*. *Transfusion*, 57(6), 1440–1447.

Kaidarova, Z., Di Germanio, C., Custer, B., & Norris, P. J. (2023). HLA antibody risk after Mirasol platelets. *Transfusion*, 63(4), 791–797.

Kaiser-Guignard, J., Canellini, G., Lion, N., Abonnenc, M., Osselaer, J. C., & Tissot, J. D. (2014). Pathogen inactivation technologies. *Blood Reviews*, 28(6), 235–241.

Kanate, A. S., Majhail, N., DeFilipp, Z., et al. (2023). Immune effector cell therapy guidelines. *Transplantation and Cellular Therapy*, 29(10), 594–597.

Kasirye, R., et al. (2022). MERIT study protocol. *Trials*, 23, 257.
<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06137-8>

Keil, S. D., et al. (2015). Virus inactivation in blood products. *Transfusion*, 55(7), 1736–1744.

Keil, S. D., et al. (2015). Murine cytomegalovirus inactivation. *Transfusion*, 55(4), 858–863.

Kolczyńska-Matysiak, K., Kassouf, T., Stegner, D., & Sumara, G. (2025). Platelets in glucose and lipid metabolism. *The FEBS Journal*, 292(19), 4992–5007.
<https://doi.org/10.1111/febs.70198>

Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O. M., Kamińska, J., Kemon, H., & Dymicka-Piekarska, V. (2019). Mean platelet volume (MPV). *Mediators of Inflammation*, 2019, 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>

León de González, G. (2019). *Refractariedad a las transfusiones de plaquetas*. Revista Argentina de Transfusión.

Martínez-Hernández, J. P., et al. (2024). Irradiation in haploidentical transplantation. *Hematology*, 29(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2420144>

Marschner, S., & Goodrich, R. P. (2011). Riboflavin UV pathogen reduction. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 38(1), 8–18. <https://doi.org/10.1159/000324160>

Mundt, J. M., Rouse, L., Van den Bossche, J., & Goodrich, R. P. (2014). Pathogen reduction mechanisms. *Photochemistry and Photobiology*, 90(5), 957–964.

NOM-253-SSA1-2012. (2012).

Pandey, P., Pande, A., & Setya, D. (2020). Residual leukocyte measurement. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 36, 740–744.

Piotrowski, D., et al. (2018). Riboflavin pathogen reduction hemovigilance. *Blood Transfusion*, 16(4), 348–351.

Prasad Sahu, D., et al. (2023). Corrected count increment factors. *Cureus*, 15(9), e46161. <https://doi.org/10.7759/cureus.46161>

Ragan, I., Hartson, L., Pidcoke, H., Bowen, R., & Goodrich, R. (2020). SARS-CoV-2 inactivation in plasma. *PLOS ONE*, 15(5), e0233947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233947>

Regalado-Artamendi, I., et al. (2023). Transfusion support predictors. *Vox Sanguinis*, 118(8), 681–689. <https://doi.org/10.1111/vox.13486>

Reikvam, H., Marschner, S., Apelseth, T. O., Goodrich, R., & Hervig, T. (2010). *The Mirasol® Pathogen Reduction Technology system and quality of platelets stored in platelet additive solution*. *Blood Transfusion*, 8(3), 186–192. <https://doi.org/10.2450/2010.0141-09>

Secretaría de Salud & AMMTAC. (2007). *Guía para el uso clínico de la sangre*.

Schmuckenschlager, A., Pirabe, A., Assinger, A., & Schrottmaier, W. C. (2023). Platelet function pH/temperature effects. *Thrombosis Research*, 223, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.01.026>

Ventura-Enríquez, Y., et al. (2024). Plasma photoinactivation of bacteria. *Pathogens*, 13(7), 577. <https://doi.org/10.3390/pathogens13070577>

Yuan, S., Yang, D., Nakamura, R., et al. (2019). Transfusion support after HSCT. *Transfusion*, 59(11), 3371–3385. <https://doi.org/10.1111/trf.15531>