

# Los substitutos sanguíneos

## Gisselle Adriana Fuentes Sánchez

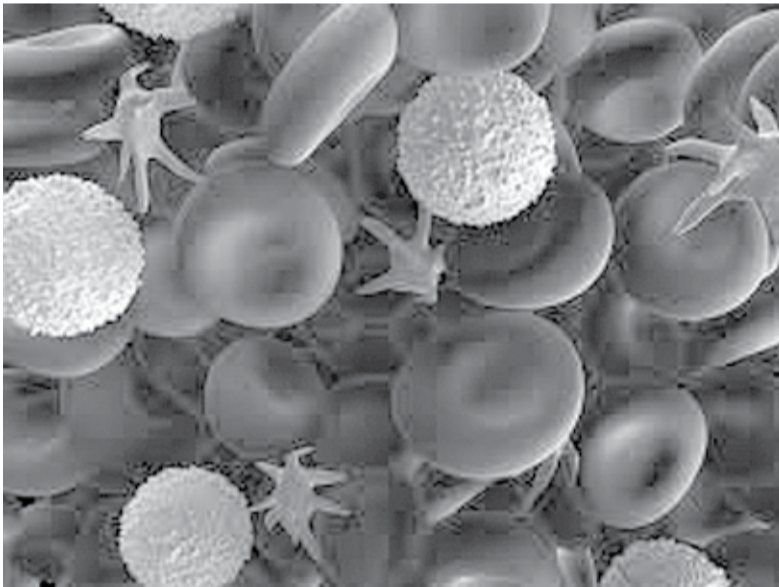
Estudiante de la Licenciatura en Ciencias.  
Área terminal en Bioquímica y Biología Molecular,  
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

## Raúl Arredondo Peter

Laboratorio de Biofísica y Biología Molecular,  
Centro de Investigación en Dinámica Celular,  
Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas,  
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.  
Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.  
E-mail [ra@uaem.mx](mailto:ra@uaem.mx).

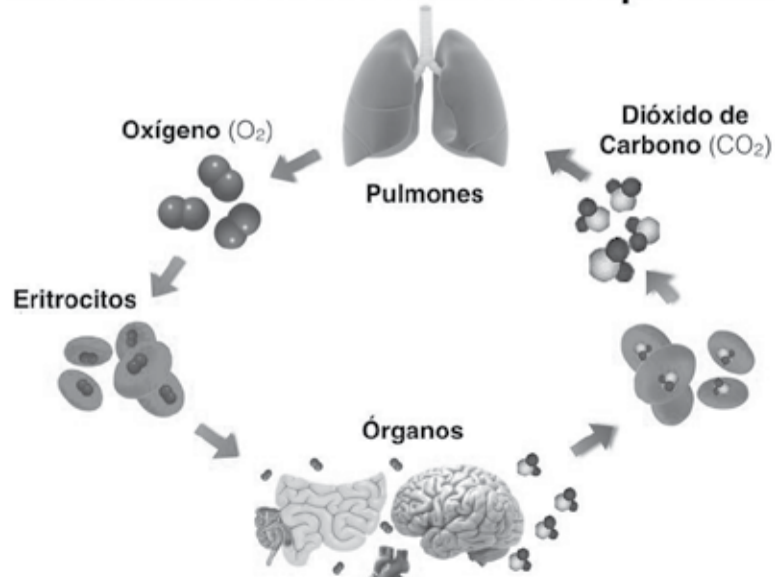
### Breve introducción a la sangre humana.

La sangre es esencial para nuestra vida y salud ya que transporta oxígeno y nutrientes a los órganos del cuerpo, contiene a las células del sistema inmune que nos defienden de los agentes infecciosos, contiene a las plaquetas que permiten la coagulación y transporta a las sustancias tóxicas para su eliminación en el riñón, entre otras funciones. La sangre está formada por una fase acuosa o plasma sanguíneo y las células que están suspendidas en el plasma. Las células sanguíneas se clasifican en eritrocitos (células o glóbulos rojos), leucocitos (células o glóbulos blancos) y plaquetas, que son fragmentos citoplásmicos que carecen de núcleo (Figura 1). Los eritrocitos contienen grandes cantidades de hemoglobina, la proteína a la que se une el oxígeno que se transfiere a través de los alveolos pulmonares a la sangre cuando respiramos. La sangre se encarga entonces de llevarlo a todos los rincones del organismo en donde se lleva a cabo la respiración celular (Figura 2).



**Figura 1.** Las células de la sangre. Las células rojas corresponden a los eritrocitos, las células blancas corresponden a los leucocitos y las "células" en forma estrellada corresponden a las plaquetas.

### Intercambio Gaseoso en el Cuerpo Humano



**Figura 2.** Transporte de oxígeno por la hemoglobina de los eritrocitos desde los pulmones hasta los órganos del cuerpo, y del dióxido de carbono que se produce como resultado de la respiración celular hasta los pulmones.

### Las transfusiones sanguíneas

En situaciones traumáticas, como pueden ser un accidente, una cirugía o el parto, el cuerpo puede perder una gran cantidad de sangre debido a una hemorragia, lo cual pone en riesgo la vida de la persona. Cuando esto sucede los médicos restablecen la sangre perdida mediante una transfusión sanguínea, lo cual generalmente ocurre en un hospital. La sangre que se transfunde debe ser del mismo grupo sanguíneo que la sangre del paciente para evitar la aglutinación de los eritrocitos (Cuadro 1) y el riesgo de muerte del paciente. Además, la sangre que se utiliza para las transfusiones debe estar libre de cualquier agente infeccioso, cuidándose particularmente la ausencia de virus como el causante del SIDA o de las hepatitis B y C, de la bacteria *Treponema pallidum* que es la causante de la sífilis y del protozooario *Trypanosoma cruzi* que causa la enfermedad de Chagas, entre otros. Esto implica que la sangre debe ser cuidadosamente examinada antes de una transfusión, responsabilidad que recae en los bancos de sangre. En efecto, los bancos de sangre son instancias encargadas de recibir, examinar, almacenar y distribuir la sangre para las transfusiones. En el estado de Morelos existen cuatro Bancos de Sangre: el Centro Estatal de Transfusión Sanguínea (que se localiza a un costado del Hospital José G. Parres), el IMSS de Plan de Ayala y la delegación de la Cruz Roja en Cuernavaca, y el Hospital Centenario de la Revolución del ISSSTE en el municipio de Emiliano Zapata. La sangre que se almacena en los bancos de sangre "envejece" después de 42 días aproximadamente, por lo que es necesario renovarla frecuentemente mediante nuevas donaciones.

**Cuadro 1.** Grupos sanguíneos O, A y B (descubiertos en 1900 por Landsteiner). Los antígenos corresponden a carbohidratos que se localizan en la superficie de los eritrocitos. Los anticuerpos reaccionan con los antígenos para aglutinar a los eritrocitos, por ejemplo, los anticuerpos Anti-B del grupo sanguíneo A aglutinan a los eritrocitos del grupo sanguíneo B debido a que reaccionan con el antígeno B.

Grupo sanguíneo	Antígeno*	Anticuerpo	Dona sangre a	Recibe sangre de
A	A	Anti-B	A, AB	O, A
B	B	Anti-A	B, AB	O, B
AB	A y B	Ninguno	AB	O, A, B, AB
O	Ninguno	Anti-A y anti-B	O, A, B, AB	O

\*Además de estos antígenos, existen otros que se denominan M y N, así como el factor Rh.

La mayor parte de la sangre que se recibe en los bancos se fracciona en sus componentes (plasma, paquete celular y plaquetas), lo que permite su uso en casos específicos. Por ejemplo, los eritrocitos se transfunden en pacientes con anemias severas; las plaquetas se transfunden en pacientes que padecen leucemia, y el plasma se transfunde en pacientes que presentan problemas de coagulación o para recuperar el volumen de la sangre cuando existe una hemorragia profusa (ver más adelante). De esta manera, una donación de sangre puede beneficiar, al menos, a tres pacientes.

Existen situaciones en las que la sangre para transfusión no está disponible, ya sea por carencia en los bancos de sangre, por demanda elevada (por ejemplo, en catástrofes naturales o la guerra) o durante la atención de pacientes en el lugar de un accidente y su traslado al hospital. En estas circunstancias es necesario restablecer la sangre perdida mediante el uso de un "substituto sanguíneo" con el propósito de recuperar el volumen normal de la sangre (aproximadamente 5 litros en un individuo adulto sano) y la oxigenación de los órganos del cuerpo, especialmente del cerebro y el corazón.

### Historia breve de los substitutos sanguíneos.

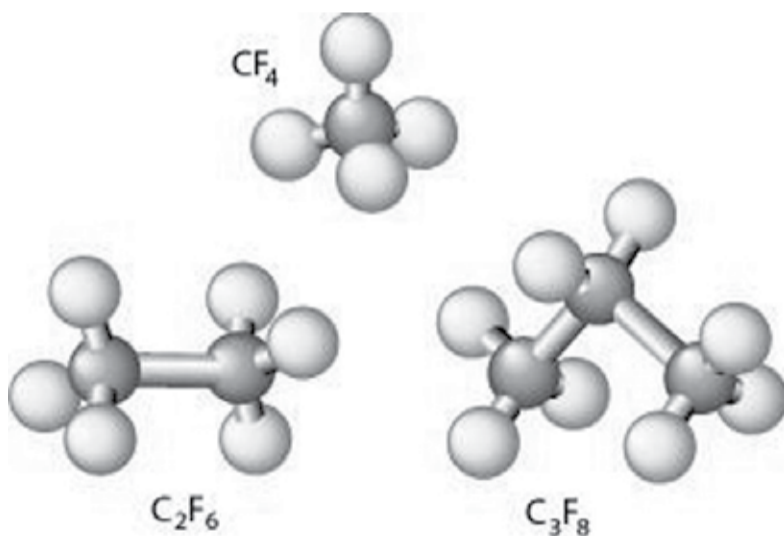
El uso de los primeros substitutos sanguíneos data del siglo XVII, cuando todavía se desconocía la función y las propiedades de la sangre del cuerpo humano. En esa época se inyectaba alcohol, orina, leche o sangre de animales a los pacientes que sufrían hemorragias profusas. Debido a la naturaleza de esas sustancias y a las diferencias con la composición de la sangre humana, generalmente el resultado de esa práctica eran reacciones adversas, que incluían la muerte de los pacientes transfundidos. Con base en los experimentos de Donné, quien había inyectado leche en diversos animales y pensaba que las partículas de grasa de la leche se convertían en las células de la sangre, en 1854 Bovell y Hodder inyectaron leche en pacientes durante la epidemia de cólera en Toronto, Canadá. Sin embargo, debido a que algunos pacientes transfundidos con leche morían y otros presentaban efectos secundarios severos (como dolor intenso de cabeza y pecho, así como taquicardia) a finales del siglo XIX la leche fue reemplazada en las transfusiones sanguíneas por soluciones isotónicas. Una solución isotónica es aquella que tiene la misma presión osmótica que la solución que se encuentra del otro lado de una mem-

brana semipermeable, lo que permite el movimiento de agua sin cambiar la concentración de solutos en los dos lados de la membrana. Por lo tanto, las soluciones isotónicas que se utilizaron como sustitutos sanguíneos permitían restablecer el volumen de la sangre perdida, más no la capacidad para oxigenar los órganos del cuerpo, lo cual resultaba en anemia severa y, eventualmente, la muerte del paciente. Posteriormente se desarrollaron sustitutos de plasma formados por Dextrán 70 ó poligelina. Sin embargo, al igual que las soluciones isotónicas, éstos solamente permitían restablecer el volumen de la sangre perdida, además de provocar insuficiencia cardíaca, toxicidad renal y problemas de coagulación.

A partir de la Primera y la Segunda Guerra Mundial diversos gobiernos invirtieron grandes cantidades de dinero para financiar proyectos de investigación que permitieran desarrollar sustitutos sanguíneos de nueva generación. Como resultado, a lo largo de este tiempo se han desarrollado dos tipos de sustitutos sanguíneos: las emulsiones de perfluorocarbono y las soluciones de hemoglobina.

#### Las emulsiones de perfluorocarbono.

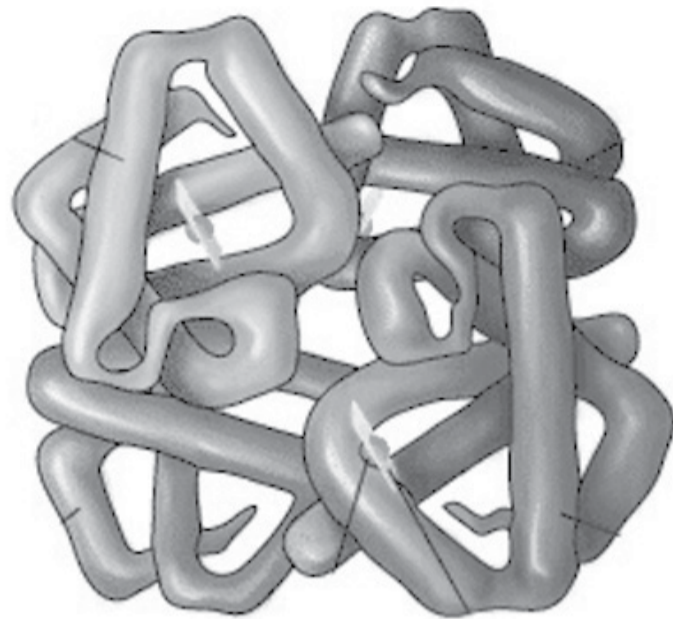
Los perfluorocarbonos (PFCs) son hidrocarburos en los cuales los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor (Figura 3). En 1966 Clark y Gollan descubrieron que los PFCs disuelven cantidades elevadas de gases, incluyendo al oxígeno. Ellos observaron que un ratón podía respirar cuando era sumergido en una solución de PFCs saturada con oxígeno. Sin embargo, los PFCs no son solubles en agua, por lo que deben ser emulsificados (*i.e.* dispersados en un medio acuoso) previamente a su uso como sustitutos sanguíneos. La emulsión de los PFCs en agua se forma mediante el uso de surfactantes como la mezcla de Pluronic F-68<sup>®</sup>, lípidos de la yema de huevo y glicerol, la cual se empezó a fabricar en 1967 en Japón con el nombre comercial Fluosol-DA<sup>®</sup>. Si bien el uso de Fluosol-DA<sup>®</sup> permitía transportar oxígeno en pacientes transfundidos, con el tiempo se observó que el Fluosol-DA<sup>®</sup> contenía una concentración baja de PFCs, una vida media corta en el sistema circulatorio y que inhibía la actividad de los leucocitos, por lo que fue reemplazado por otras emulsiones, como Oxygent<sup>®</sup>, Oxyfluor<sup>®</sup> y Perftoran<sup>®</sup> (fabricados por Alliance Pharmaceutical Corporation, Hemagen-Baxter y la Academia Nacional de Ciencias de Rusia, respectivamente). Estas emulsiones son estables a temperatura ambiente hasta por 12 meses ó tres años en refrigeración. No obstante su uso requiere de una presión alta de oxígeno que permita que la cantidad de oxígeno disuelto en la emulsión sea elevada, lo cual representa un inconveniente en la práctica. Además, se ha reportado que el uso de estas emulsiones genera efectos secundarios en los pacientes, algunos de ellos de gravedad, como las embolias, por lo que en varios países todavía se encuentran en la etapa de evaluación clínica. No obstante, las emulsiones de PFC se han utilizado como sustitutos sanguíneos en casos particulares en México y Rusia como en el proceso de transplante de riñón.



**Figura 3.** Estructura de varios perfluorocarbonos. Los átomos de carbono (C) y flúor (F), se presentan como esferas de color azul oscuro y claro representan respectivamente.

#### Las soluciones de hemoglobina.

Las soluciones de hemoglobina (Hb) son soluciones isotónicas en las que la Hb se encuentra en forma libre, pues no contienen eritrocitos. Debido a ello estas soluciones no presentan el problema de rechazo inmunológico asociado con los grupos sanguíneos y, consecuentemente, no es necesario realizar pruebas de compatibilidad previas a su administración. Además, estas soluciones se pueden almacenar a temperatura ambiente hasta por 36 meses, siempre y cuando se preparen adecuadamente, es decir, que estén libres de agentes infecciosos. Sin embargo, la Hb, que dentro del eritrocito está formada por cuatro subunidades (Figura 4), en solución se disocia en sus subunidades y se elimina rápidamente a través del riñón. Por esta razón, las soluciones de Hb contienen moléculas de Hb que deben unirse químicamente entre sí (*e.g.* mediante acetilación con ácido acetilsalicílico –la molécula que conocemos como aspirina) o a otras moléculas (como el dextrán o el polietilenglicol) lo que aumenta su tamaño y el tiempo de circulación en la sangre. Esta modificación de la Hb dio lugar al desarrollo de soluciones comerciales conocidas como Hemolink<sup>®</sup>, Polyheme<sup>®</sup> y Hemeassist<sup>®</sup>, entre otras, las cuales alcanzaron las fases II y III de análisis clínicos durante el periodo 1980 a 2008. Sin embargo, estos productos no fueron aprobados para uso general debido a que aumentan el riesgo de infarto al miocardio, disminuyen el flujo sanguíneo al actuar como vasopresores y producen toxicidad renal. El único producto que se ha aprobado para uso como solución de Hb es Hemopure (fabricado por Biopure en los Estados Unidos), aunque en este caso, la Hb proviene de bovinos. En 2008 este producto se utilizó exitosamente en cirugías en la República de Sudáfrica cuando no había sangre disponible para transfundir. En estos casos se reportó que la eficacia de Hemopure fue similar a la eficacia de la transfusión sanguínea.



**Figura 4.** Estructura de la hemoglobina de humano adulto. Los colores (verde, rojo, morado y azul) de las estructuras en forma de tubo representan a cada subunidad. Las esferas rojas permiten ubicar al hierro dentro del grupo hemo al que se une el oxígeno en cada subunidad (*i.e.* a cada molécula de hemoglobina se unen 4 moléculas de oxígeno).

#### Consideraciones finales.

El sustituto sanguíneo idóneo debe reunir las siguientes características: no requerir donantes de sangre, no contener agentes infecciosos, ser estable a temperatura ambiente durante un periodo largo de tiempo, tener la capacidad de transportar oxígeno a los órganos del cuerpo, no generar efectos secundarios en el paciente transfundido, ser de preparación y uso sencillo (por ejemplo, durante la atención primaria de un paciente en un accidente) y tener un bajo costo de fabricación y comercialización. A pesar de décadas de estudio y ensayos clínicos, a la fecha no existe un sustituto sanguíneo que reúna estas características. Sin embargo, el avance actual de la ciencia y la tecnología luce prometedor para el perfeccionamiento de los sustitutos sanguíneos, particularmente en el área de la nanobiotecnología. En este sentido, en diversos laboratorios se están desarrollando nano-complejos de Hb acoplada con enzimas, los cuales funcionan no solo como transportadores de oxígeno, sino también como antioxidantes durante condiciones de isquemia (*i.e.* falta de flujo sanguíneo en los órganos). Se desarrollan también eritrocitos artificiales de tamaño menor a un micrómetro, tal como los eritrómeros, dados a conocer por el grupo de investigación del Dr. Allan Doctor en la 58<sup>a.</sup> reunión de la Sociedad Americana de Hematología en diciembre de 2016. Se plantea que los eritrómeros reconstituyen la hemodinámica y el transporte de oxígeno, y podrían incluir a Hbs de diversos organismos, como las lombrices de tierra, gusanos marinos o vegetales, y que posiblemente sean aprobados para uso general en el transcurso de las próximas décadas.

#### Lecturas recomendadas e información adicional.

- Transporte de oxígeno en la sangre:  
<http://www.acmor.org.mx/?q=content/%C2%BFqu%C3%A9-hay-detr%C3%A1s-del-color-de-la-sangre>
- Historia de los sustitutos sanguíneos:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322009000800016](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000800016)
- Perfluorocarbonos y soluciones de hemoglobina:  
[http://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/bmb/55/1/10.1258\\_0007142991902259/3/55-1-277.pdf?Expires=1485638920&Signature=YQscfV1SDfh8UBaxzgvR9oMQ1i9r6JqRi1LWGgev1oMo1YBLrpwefTLFdzXvmxXdi~WbwgvlIw7vRL~TBL0vTcuDStct7lhdO2scJF9ziHU2Kcl6JRHQU5T~9svELmdK51dpolf~44AjmLYaBul5vqf~WKsC~qXLHAWSDo1~byelqrdTftQn-h61wcN9695x-IS7WBMDUHfDeGW~CHUvCIM15w4Ud7T9wVAcl1rJURavKZJMNPaMc~TdfER5cKmr5fz6jDTollpcofu40SADgYnYBISOWRCZj6aR~2qUMnkCkrGvZcyvd-RRh6~uZaL9sauE~HVcluYOWpF2g\\_&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q](http://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/bmb/55/1/10.1258_0007142991902259/3/55-1-277.pdf?Expires=1485638920&Signature=YQscfV1SDfh8UBaxzgvR9oMQ1i9r6JqRi1LWGgev1oMo1YBLrpwefTLFdzXvmxXdi~WbwgvlIw7vRL~TBL0vTcuDStct7lhdO2scJF9ziHU2Kcl6JRHQU5T~9svELmdK51dpolf~44AjmLYaBul5vqf~WKsC~qXLHAWSDo1~byelqrdTftQn-h61wcN9695x-IS7WBMDUHfDeGW~CHUvCIM15w4Ud7T9wVAcl1rJURavKZJMNPaMc~TdfER5cKmr5fz6jDTollpcofu40SADgYnYBISOWRCZj6aR~2qUMnkCkrGvZcyvd-RRh6~uZaL9sauE~HVcluYOWpF2g_&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q)
- Eritrómeros:  
<http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1027>
- Uso de hemoglobinas vegetales como sustitutos sanguíneos:  
<https://www.scientificamerican.com/article/sugar-beets-make-hemoglobin/>
- Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea:  
<https://www.gob.mx/cnts>
- Requisitos para donar sangre:  
<http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/donacion-sangre>