

Inactivación de patógenos en Componentes Sanguíneos. Estado del Arte

Roberto J. Roig, MD; PhD

roig_rob@gva.es

Exactamente, ... ¿Qué estamos buscando?

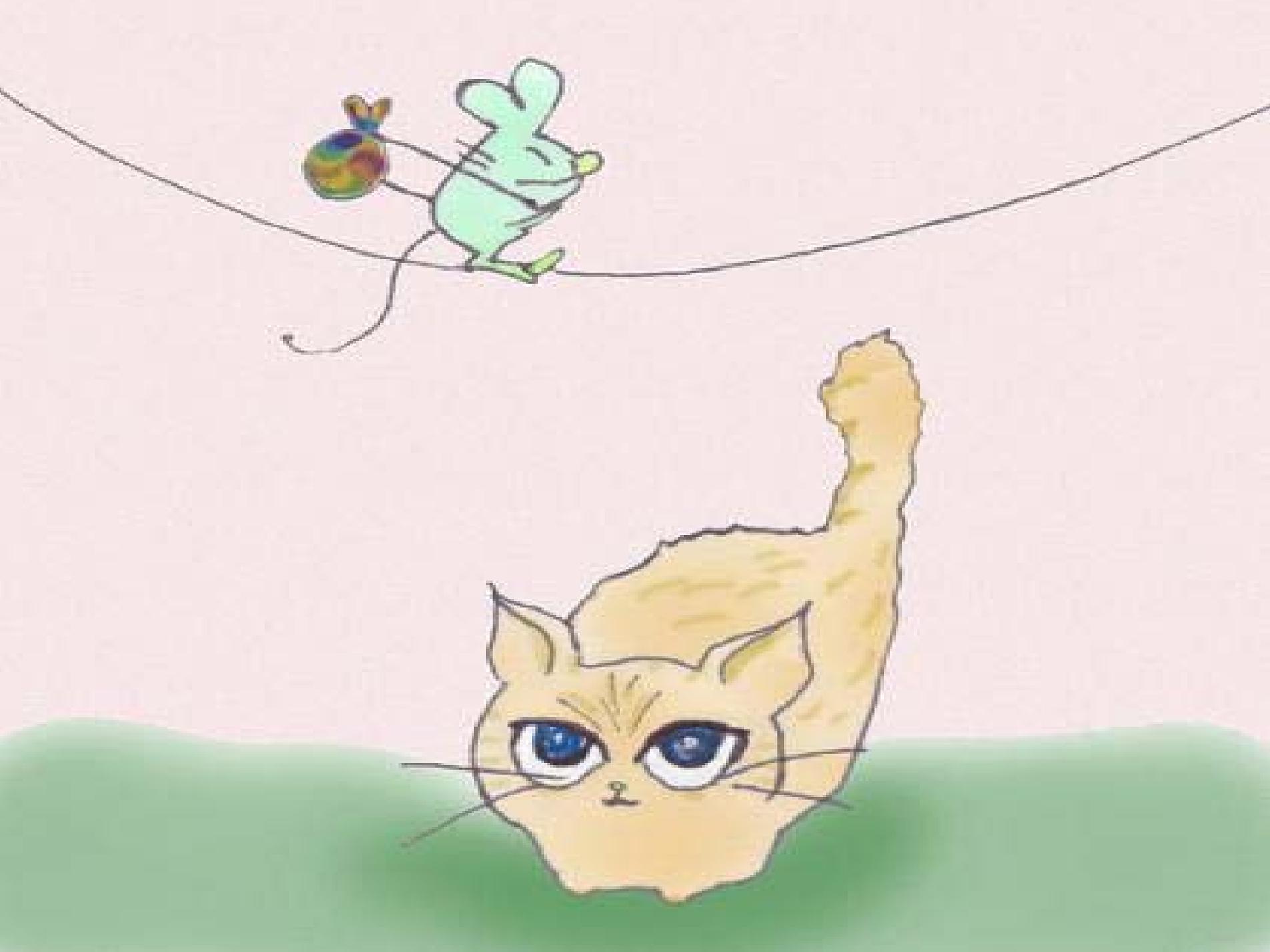
El Riesgo "0"













100% GARANTÍA DE CERO RIESGO

“Estamos tan seguros de que CREDIT HEALER sobrepasará todas sus expectativas que usted tendrá 30 días para comprobarlo absolutamente libre de riesgos.”

“Si usted no está feliz con su compra, nosotros devolveremos su dinero sin preguntarle nada y usted conservará los bonos de regalo”

Creador de *CREDIT HEALER*
Consultor de Crédito

“Si un hombre no marcha al mismo paso que sus
compañeros es porque oye un tambor diferente”

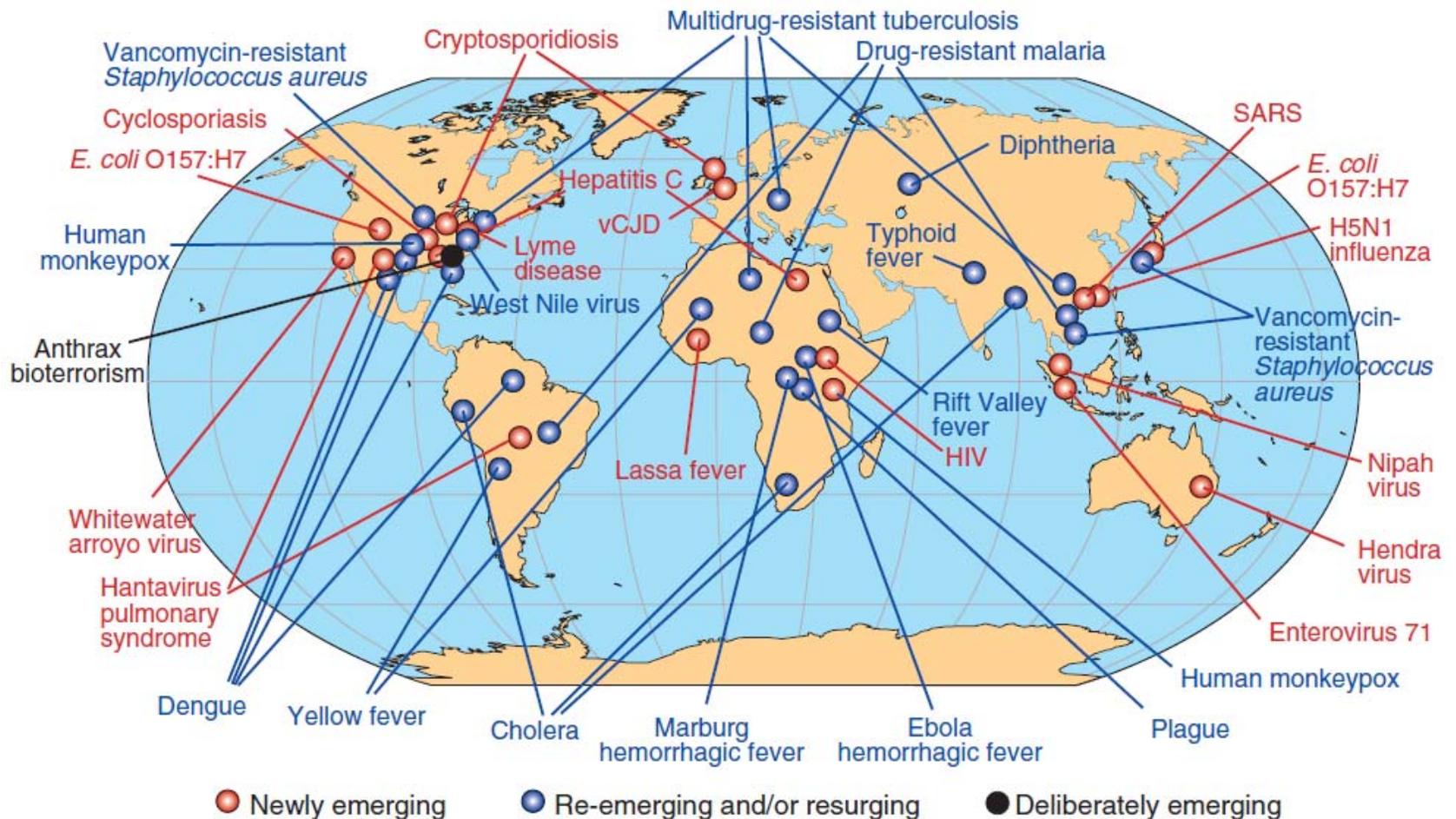
(Henry David Thoreau)



¿Por qué inactivar?

- Reducir el riesgo viral.
- Detener la constante inclusión de Tests diagnósticos ???.
- Proteger frente a los desconocido (patógenos emergentes).

Enfermedades Infecciosas Emergentes y Re-Emergentes: 1995-2005



- Selección adecuada de donantes,
- Técnicas de Biología Molecular para: VHC, VHB y VIH,
- Cuarentena,
- Solvente-Detergente,

- Disminución de la carga viral con MB,
- Sistema de Hemovigilancia,
- Inactivación de patógenos en plaquetas, y
- Recomendaciones y guías claras de las indicaciones de la TX de los diferentes componentes.

Exigencias actuales de la MTx - 1

- Disponibilidad.
- Problemas derivados de la falta de sangre:
 - suspensión de quirófanos programados.
 - imposibilidad de la aplicación de protocolos de quimioterapia agresivos.
 - generación de morbi-mortalidad en situaciones de urgencia.

Exigencias actuales de la MTx - 2

■ Seguridad:

- Infecciosa.
- Transfusional.

■ Este aumento de la seguridad lleva aparejado:

- un aumento de los costos,
- un aumento de las unidades rechazadas,
 - ◆ causa una disminución de la disponibilidad de la sangre.

- Desde la aparición del SIDA, al inicio de la década de los 80, los mayores esfuerzos de los CTx y BS se orientan a intentar disminuir, al máximo, las posibilidades de transmisión de enfermedades infecciosas a través de los CS.
- A pesar de que la Tx es una de las actividades sanitarias más seguras:
 - la percepción y confianza social no siempre coinciden con la situación real.

- Nuestra responsabilidad en conseguir la máxima seguridad transfusional descansa en varios pilares:
 - Una selección adecuada de donantes:
 - ◆ Los métodos de entrevista.
 - ◆ Cuestionarios médicos.
 - ◆ Información general y atención del donante.
 - ◆ Intentar disponer de un colectivo de donantes habitual.

- Pruebas de detección infecciosa de la mayor sensibilidad y especificidad posibles.
- Uso óptimo de los CS y de sus indicaciones.

- A pesar de que se ha avanzado enormemente en seguridad transfusional, la TX no carece de riesgos entre ellos está el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.
- El riesgo residual. Se puede deber a:
 - a una fase inicial de la infección,
 - estado de portador crónico,
 - mutaciones del genoma del agente infeccioso,
 - un error de laboratorio.

El enemigo

Agentes infecciosos transmitidos por Tx - 1

■ Virus encapsulados:

- HIV 1-2
- HBV
- HCV
- HGV
- HTLV I-II
- CMV
- EBV
- HHV-6
- HHV-8

■ Virus NO encapsulados:

- HAV
- Parvovirus B-19
- TTV

Agentes infecciosos transmitidos por Tx - 2

■ Bacterias Gramm (+):

- Staphylococcus:
 - ◆ coagulase-negative
 - ◆ epidermidis
 - ◆ aureus
- Streptococcus viridans
- Enterococci
- Bacillus cereus

■ Bacterias Gramm (-):

- Yersinia enterocolitica
- Pseudomonas
- Salmonella enteritidis
- Citrobacter freundii
- Serratia marcescens
- Enterobacter cloacae
- Coliform bacteria
- Flavobacterium

Agentes infecciosos transmitidos por Tx - 3

■ Protozoos:

- Plasmodium vivax
- Plasmodium falciparum
- Plasmodium malariae
- Plasmodium ovale
- Trypanosoma cruzi
- Babesia microti
- Toxoplasma gondii
- Leishmania donovani

■ Otros:

- Treponema palidum
- Priones (?)

Selección adecuada de donantes

- La selección de donantes es un eslabón crucial, en términos de seguridad, en la cadena transfusional.
- Debido a su importancia el C.E. publicó una serie de guías que definen las circunstancias médicas de selección de los candidatos a donante con arreglo a los principios de la Medicina Transfusional.

Documentos utilizados en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana

LA DONACIÓN DE SANGRE

La sangre que circula por nuestras venas es elemento fundamental en la mayoría de intervenciones quirúrgicas que se realizan en nuestros hospitales y tratamiento básico para muchas enfermedades.

Un trasplante, curar las heridas de un quemado o ayudar a un niño a que supere una leucemia, para todo esto y mucho más, la sangre es necesaria.



La sangre no se puede fabricar, la única forma de obtenerla es mediante la donación solidaria, voluntaria y altruista, **volcarse con la donación es volcarse con la vida.**

Cada día nuestros hospitales consumen la sangre de 700 donantes, 700 personas que han decidido dedicar 20 minutos de su tiempo a ayudar de manera anónima a alguien que se encuentra en un hospital.

La donación de sangre es un proceso sencillo para el que sólo es necesario tener entre 18 y 65 años, pesar más de 50 kilos y gozar de buena salud.

Convertirse en donante de sangre es muy fácil y sólo requiere unos minutos, desde el Centro de Transfusión se desplazan a diario numerosas unidades móviles a diferentes puntos de nuestra geografía. Para conocer su ubicación basta con llamar a los teléfonos del Centro de Transfusión que aparecen en este folleto, o bien consultar nuestra página web.

Si alguna vez has pensado que puedes ser donante de sangre, no lo dudes, este es el mejor momento.

Vuélcate con la vida.



DONACIÓN SELECTIVA DE PLASMA Y PLAQUETAS

¿EN QUÉ CONSISTE LA DONACIÓN DE PLASMA Y PLAQUETAS?

Es una forma especial de donación, por la cual se obtiene el plasma y/o las plaquetas gracias a unas máquinas especiales llamadas separadoras celulares.

El resto de los componentes de la sangre son devueltos al donante de forma automática, durante el mismo acto de la donación y por la misma vía.



CARACTERÍSTICAS

LA PLASMAFÉRESIS o donación selectiva de plasma sólo dura 20 minutos y el donante recupera el volumen extraído durante la donación.

LA PLAQUETOFÉRESIS o donación selectiva de plaquetas dura algo más de tiempo. Las plaquetas se recuperan a las 48 horas.

La donación selectiva de plasma y/o plaquetas se puede intercalar con las donaciones de sangre convencionales. El volumen final extraído es similar al de una donación de sangre

RECEPTORES

- Pacientes con cáncer o leucemia
- Personas que padecen anemia aplásica
 - Para trasplantes de órganos
- Para el tratamiento con quimioterapia o radioterapia
 - Para quemados

¿QUÉ NECESITO?

- Tener entre 18 y 65 años
- Pesar 50 kilos o más
- Gozar de buena salud
- Tener ganas de ayudar a los demás

¿DÓNDE PUEDO DONAR PLASMA Y/O PLAQUETAS?

En las Instalaciones del Centro de Transfusión



Documento de información previa a la donación

GENERALITAT VALENCIANA
CONSSELLERIA DE SANITAT



AGÈNCIA
VALENCIANA
DE SALUT



INFORMACIÓN PREVIA A LA
DONACIÓN DE SANGRE

Usted desea efectuar una **donación de sangre para un enfermo**.

Antes de la entrevista con el médico le pedimos por favor que lea atentamente esta hoja informativa. Las condiciones descritas le permiten autoexcluirse como donante si se encuentra en alguno de estos supuestos que prohíben legalmente la donación. Las preguntas que le formulará el médico en la entrevista son muy importantes y tienen como único objetivo **proteger su salud**, evitando una donación de sangre en condiciones inadecuadas para usted, y al mismo tiempo **garantizar la máxima seguridad para el enfermo que recibirá su sangre**. Si usted tiene alguna duda o no entiende alguna pregunta, indíquelo por favor al médico que le entrevistará.

Nosotros le agradecemos de antemano su atención y la sinceridad de sus respuestas. La confidencialidad está asegurada por el secreto médico.

LA SEGURIDAD TRANSFUSIONAL ES UN OBJETIVO PRINCIPAL DE LA SALUD PÚBLICA.

Con el objetivo de evitar todo riesgo de infección de un enfermo con motivo de una transfusión sanguínea se ruega a todas las personas que estén o hayan estado expuestas a posible contagio de enfermedades víricas (hepatitis, SIDA) que no donen sangre. La sangre que usted done será analizada de acuerdo con la legislación vigente.

Si usted está afectado por alguna de las situaciones descritas a continuación le rogamos que **no done sangre**:

- Si tiene de forma habitual distintas parejas sexuales.
- Si usted ha consumido drogas intravenosas aunque solo haya sido una única vez, o haya sido utilizando material desechable o incluso aunque haga mucho tiempo de ello.
- Si usted ha tenido en algún momento de su vida relaciones sexuales a cambio de dinero o de drogas.
- Si su pareja sexual está afectada por cualquiera de las situaciones mencionadas anteriormente.
- Si su pareja sexual es seropositiva para el virus del SIDA, de la hepatitis B o de la hepatitis C.

RECONOCIMIENTO: Con firma declaro que:

No me encuentro en ninguna de las circunstancias que excluyen de la donación de sangre y he tenido la oportunidad de pedir aclaraciones y de excluirme de la donación.

Doy mi consentimiento para efectuar voluntariamente una donación de sangre.

Doy mi consentimiento para que incluyan mis datos en un fichero automatizado propiedad del CTCV cuya finalidad es el desarrollo del Plan de Hemodonación y Hemoterapia de la Comunidad Valenciana, y sobre el que podré ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (Ley Orgánica 15/1999).

SI NO *Doy mi consentimiento para que se cedan a las Asociaciones de Donantes mis datos personales, así como el número de donaciones realizadas y mi grupo sanguíneo, autorizando el uso de los citados datos exclusivamente para comunicaciones e informaciones propias del fin social de las mismas, reservándome sobre los citados datos los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (Ley Orgánica 15/1999).*

Nombre,
Firma y fecha

N.º UNIDAD



- Fundamentos de la selección.
- Recomendación de autoexclusión.
- Criterios de autoexclusión.
- Reconocimiento de idoneidad.
- Ley de protección de datos.
- Autorización para cesión de datos a asociaciones de donantes.

Documento de información postdonación

GENERALITAT VALENCIANA
CONSSELLERIA DE SANITAT



INFORMACIÓN IMPORTANTE DESPUÉS DE LA DONACIÓN

Si usted ha olvidado señalar alguna cuestión importante relativa a su salud al médico de la donación debe comunicarlo sin demora al centro de transfusión. La seguridad de un enfermo puede depender de ello. Si en los días sucesivos a una donación de sangre presenta una infección, aunque a usted le parezca banal no dude en advertirlo al centro de transfusión. Nuestros teléfonos son 963868100 (Valencia), 964253760 (Castellón) y 965658112 (Alicante).

Análíticas de control: Como seguramente sabrá, además de la unidad de sangre se obtienen muestras para el estudio analítico legalmente obligatorio. A estas muestras se les efectuarán controles de grupo sanguíneo, escrutinio de anticuerpos irregulares, nivel de GPT y despistaje de enfermedades transmisibles: hepatitis B, hepatitis C, SIDA y lues. En caso de detectar cualquier anomalía en su donación se le comunicará.

Destino de su donación: Una vez analizada su sangre y en ausencia de anomalías biológicas, la sangre será separada en sus distintos constituyentes: glóbulos rojos, plaquetas y plasma. El plasma será congelado, almacenado y sometido a técnicas de inactivación viral para su securización. En ocasiones será fraccionado en proteínas de la coagulación, albúmina e inmunoglobulinas.

A lo largo de todo el proceso, un sistema de identificación anónimo e informatizado permite recuperar el historial de la donación y seguir la localización y utilización de los productos sanguíneos. Estos serán rápidamente distribuidos a distintos hospitales.

Frecuencia de la donación de sangre: Legalmente está establecido que pueden efectuar hasta 4 donaciones por año los hombres y 3 las mujeres, desde los 18 años y hasta los 65. Es necesario respetar un descanso mínimo de 2 meses entre cada donación.

Algunas precauciones: la cantidad de sangre extraída en una donación no es importante en relación con el volumen de sangre total. La recuperación suele ser rápida y usted no debe notar ninguna sensación de fatiga. Le aconsejamos que en las próximas horas beba agua frecuentemente y evite situaciones o prácticas deportivas peligrosas (alpinismo, submarinismo, natación, deportes aéreos, trabajo en andamios o con maquinaria peligrosa).

De forma muy infrecuente algunos donantes pueden experimentar síntomas de mareo. La mayoría de las veces se trata de síntomas leves que desaparecen con rapidez. Puede notar sensación de calor, hormigueos, sensación de "vacío", visión borrosa o zumbidos de oído... Si usted nota estos síntomas no se alarme pero siéntese ó tumbese rápidamente y comuníquelo a alguna persona que tenga cerca. Lo más importante es evitar que usted pueda caer por una pérdida de conocimiento.

Como se previene: Desde el mismo momento de aparición de los primeros síntomas debe acostarse inmediatamente allí donde se encuentre. Tumbese de lado si siente náuseas. En muy poco tiempo se sentirá perfectamente. En cuanto desaparezcan los síntomas procure levantarse despacio y sin brusquedades y descansar algunos minutos.

- Teléfono de contacto
(comunicación incidentes).
- Destino de la donación.
- Análíticas de control.
- Precauciones.
- Efectos adversos y actitud a seguir.

Consentimiento informado para aféresis

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT



AVGDA. DEL CID, 65 ACC
46014 VALÈNCIA
TELÈFON 96 396 81 00

HOJA INFORMATIVA AFERESIS

Los separadores celulares son máquinas automáticas que nos permiten separar los distintos elementos de la sangre: PLASMA, HEMATÍES, PLAQUETAS, LEUCOCITOS Y CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.

En cada uno de estos procesos se retorna al donante los elementos y plasma que no se van a coleccionar.

A todos los posibles donantes se les efectúa una entrevista médica con la finalidad de identificar situaciones o enfermedades que puedan desaconsejar la donación, una exploración física muy básica y análisis de sangre. La finalidad de estos exámenes es evitar la aparición de incidentes durante la donación y posibles complicaciones en el receptor de los hemoderivados.

Durante el proceso al donante se le administra citrato sódico para evitar la coagulación de la sangre en el circuito separador. En ocasiones puede aparecer hormigueo, calambres, náuseas y dolor en el lugar de la punción. Durante el proceso el donante está atendido por el personal especializado para resolver cualquiera de estas incidencias.

El abajo firmante D./Dña. _____
acepta voluntariamente la realización de este procedimiento de aféresis, una vez recibida información acerca del mismo.

Valencia, _____ de _____ de 20 _____

- Descripción básica del proceso de aféresis.
- Se advierte al donante sobre la administración de citrato.
- Efectos adversos: (Hipocalcemia y problemas en acceso venoso).

Empleo de Técnicas de Biología Molecular

- El RD 1088/2005, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, en su Anexo III dice: **“todas las donaciones de sangre y de componentes sanguíneos deben ser sometidos, a pruebas de detección del VHC por técnicas de amplificación genómica”**.

¿Porqué aplicar la B.M. al cribado de los componentes sanguíneos?

Técnicas serológicas de detección de AC: sólo detectan respuesta inmunológica.

Biología Molecular vs Serología

- Donantes inmunosilentes.
- Variantes antigénicas.
- Ventana serológica.

Inconvenientes de las pruebas basadas en la B.M.

1. Estrategia sólo "reactiva", no cubre patógenos emergentes.
2. Problemas logísticos y aumento de costos.
3. Acorta periodo ventana pero, siempre, hay un riesgo residual.

Cuarentena

1. Aunque la tecnología NAT acorta el periodo ventana no lo elimina.
2. Para evitar el periodo ventana se puede utilizar el método de cuarentena.
3. Se utiliza plasma almacenado, un tiempo XXX (120 días en el CTCV), tras el cual se repite la analítica en el donante.

Métodos utilizados para disminuir el riesgo de infección.

1. Utilización de bolsas de recolección de 600ml (↓ nº de transfusiones).
2. Eliminación física de agentes infecciosos.
3. Sistemas de inactivación-atenuación.
4. Cuarentena.

Eliminación física de patógenos - 1

En general, poco efectivos.

- **Método de Cohn (fraccionamiento por alcohol).** Sólo elimina virus de algunas fracciones. No elimina virus hepatitis.
- **Cromatografía de intercambio iónico, hidrófoba y de afinidad.** Sólo reduce un logaritmo. Elimina tanto capsulados como no encapsulados.

Eliminación física de patógenos - 2

- **Ultrafiltración.** Límite 40nm (< 40 retendría factores de coagulación), eliminaría VIH (80nm), difícilmente VHB (42nm), VHC (35-65nm), pero no VHA (27), VHB (35) ni PB19 (29).
- **Adición de anticuerpos neutralizantes.**

Sistemas de inactivación-atenuación

■ Calentamiento del plasma:

- En solución (pasteurización).
- En seco.
- Previa liofilización +:
 - Vapor
 - Solventes orgánicos.

■ Radiaciones:

- Gamma.
- Ultravioleta.

Sistemas de inactivación-esterilización

- Uso de solventes unidos a detergentes, actúan disolviendo membrana lipídica.
- Inactivación fotoquímica: uso de colorantes catiónicos + luz.

Pasteurización

- **Procedimiento:** Descongelación a 30°C → mezcla en lotes de 60L →
Calor a 60°C + 10 horas agitación continua → enfriamiento →
filtración → envasado.

■ Ventajas:

- Eficaz.
- Buena recuperación proteica (90-95%).
- Menos infraestructura que con S/D.

■ Inconvenientes:

- Ausencia de estudios clínicos en humanos.
- ¿Efectividad en virus no encapsulados termo resistentes?.

Solvente-Detergente

- **Procedimiento (1985):** Descongelación y mezcla en lotes de 500L de unidades ABO idénticas (>2500 donantes) → adición de TNBP (1%) y tritónX-100 (4 horas a 30°) → extracción aditivos por cromatografía hidrofóbica en columnas de sílice → filtración → congelación y envasado en alicuotas de 200mL.

■ Ventajas:

1. Eliminación eficaz de virus encapsulados.
2. Contenido proteínas coagulantes similar al inicio y sin activación (recuperación >90%).
3. Leucodepleción (filtración).
4. Disminución del título individual de Acs anti-HLA.

■ Inconvenientes:

1. Pérdida importante de plasma durante el proceso.
2. Proceso complejo y costoso (grupos ABO).
3. Mezcla de muchos donantes (virus no encapsulados).
4. ¿activación de proteínas de la coagulación?.
5. Pérdida de multímeros de elevado PM.
6. Ausencia de efecto sobre virus no capsulados.
7. ¿virus hepatitis A?.

Inactivación fotodinámica

1. Capaz de unirse a patógenos contaminantes presentes en el CS.
2. No tóxico. No mutagénico. Totalmente inocuo sin el desencadenante.
3. Activado tras la irradiación y con capacidad de destruir/dañar al patógeno irreversiblemente.
4. El producto activado debe tener vida media corta.
5. En ausencia de patógenos no se debe unir a proteínas plasmáticas.

Inactivación fotodinámica - 1

- **Procedimiento avanzado:** filtración plasma → disolución y mezcla colorante (pastilla) → lámparas de Na de baja presión de alta intensidad → luz amarilla (590nm) a ambos lados de la unidad → 20-30'.
- **Ventajas:** reducción de tiempo, < n° de leucocitos.
- Una filtración posterior elimina el azul de metileno a niveles indetectables.

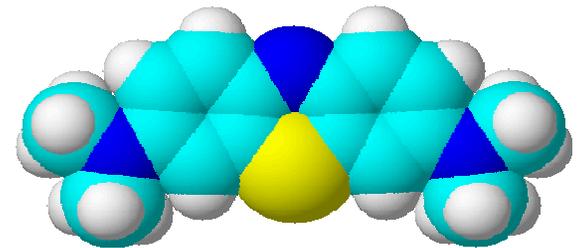
■ Ventajas:

1. Alta eficacia para virus encapsulados.
2. Procedimiento económico y sencillo.
3. No actúa sobre lote.

■ Inconvenientes:

1. Hipotética toxicidad del colorante ???.
2. Pérdida proteínas coagulante: s/t FII y FVIII (15-40%).
3. Dificultad en cumplir estándares.

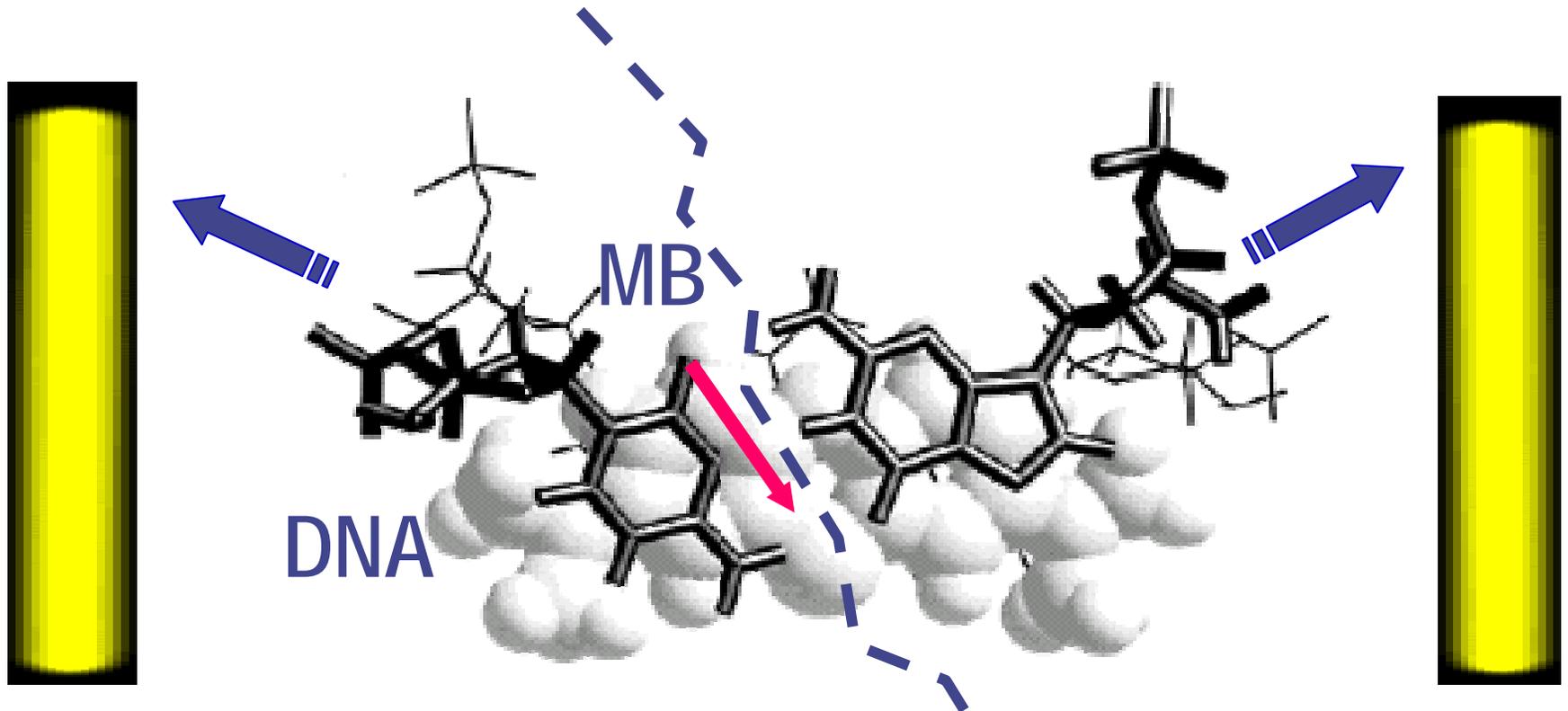
Propiedades del Azul de Metileno



1. Tinte Phenothiazina, MW 320, Propiedades Redox
2. Larga Historia de aplicaciones médicas:
 - tinción de tejidos (Paul Ehrlich, 1885).
 - antidoto reversión de Metamoglobinemia (fármaco).
 - propiedades antisépticas (fármaco).

H. Mohr et al., *Springe, Vox. Sang.* 60 (1991) 207: Photoinactivation of Virus in Plasma with Light using Methylene Blue"

Mecanismo de Acción



La luz induce la formación de O_2 inglete \rightarrow oxida las bases de DNA / RNA \rightarrow producción de radicales libres.

THERAFLEX – MB Plasma

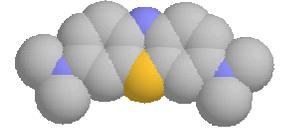
El Proceso completo



Pastilla MacoPharma de
Azul de Metileno
(85µg / unidad de plasma)



Molécula de Azul
de Metileno



Illuminación del plasma +
Azul de Metileno
(590 nm, 180J/cm²)

235-315ml de
plasma (Aferesis o
Sangre Total)



Filtración de
plasma y
disolución del AM



Illuminación del
plasma con AM con
la Macotronic V4



Eliminación del AM
mediante filtración
con Blueflex



Congelación
Plasma



20 min

Sistema de Hemovigilancia

■ El tener establecido un SHV es fundamental para, ...

Conocer los efectos adversos de la TX desde el punto de vista de ...

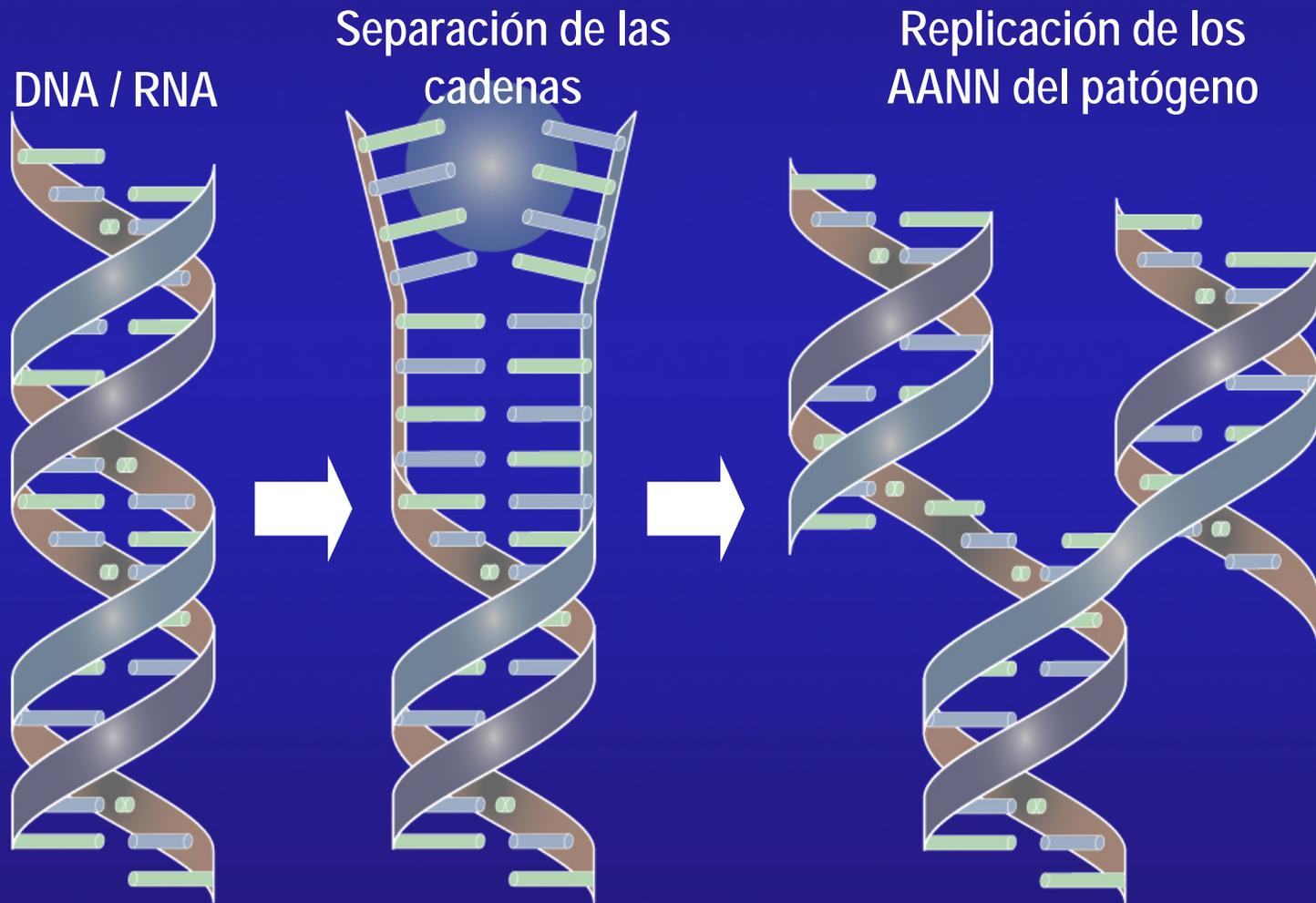
- ◆ enfermedades transmisibles,
- ◆ problemas inmunológicos, y
- ◆ procesos operativos.

- El análisis de los datos obtenidos incidirá directamente en la mejora del control de calidad de la Tx.
- Puede ser el sistema de alerta ante la aparición de nuevos virus emergentes en nuestro entorno.
- Su puesta en marcha no requiere la asignación de importantes recursos materiales y humanos.
- En España, a partir de 11/2005 su instauración es obligatoria en base al RD 1088/2005.

Otras perspectivas en inactivación de patógenos

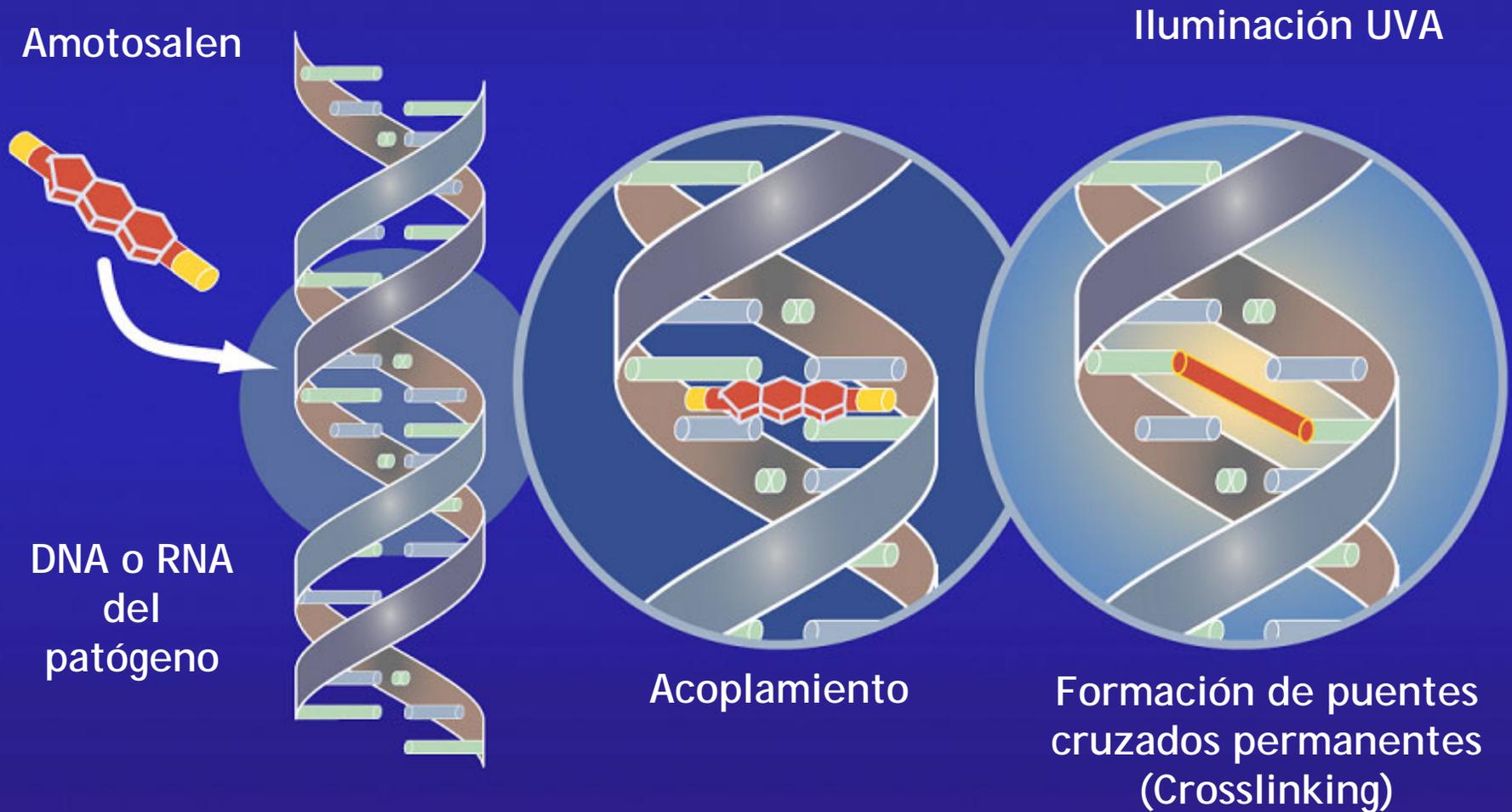
Sistema Intertcept® - Cerus/Grifols

Los AN se deben separar durante la replicación del patógeno

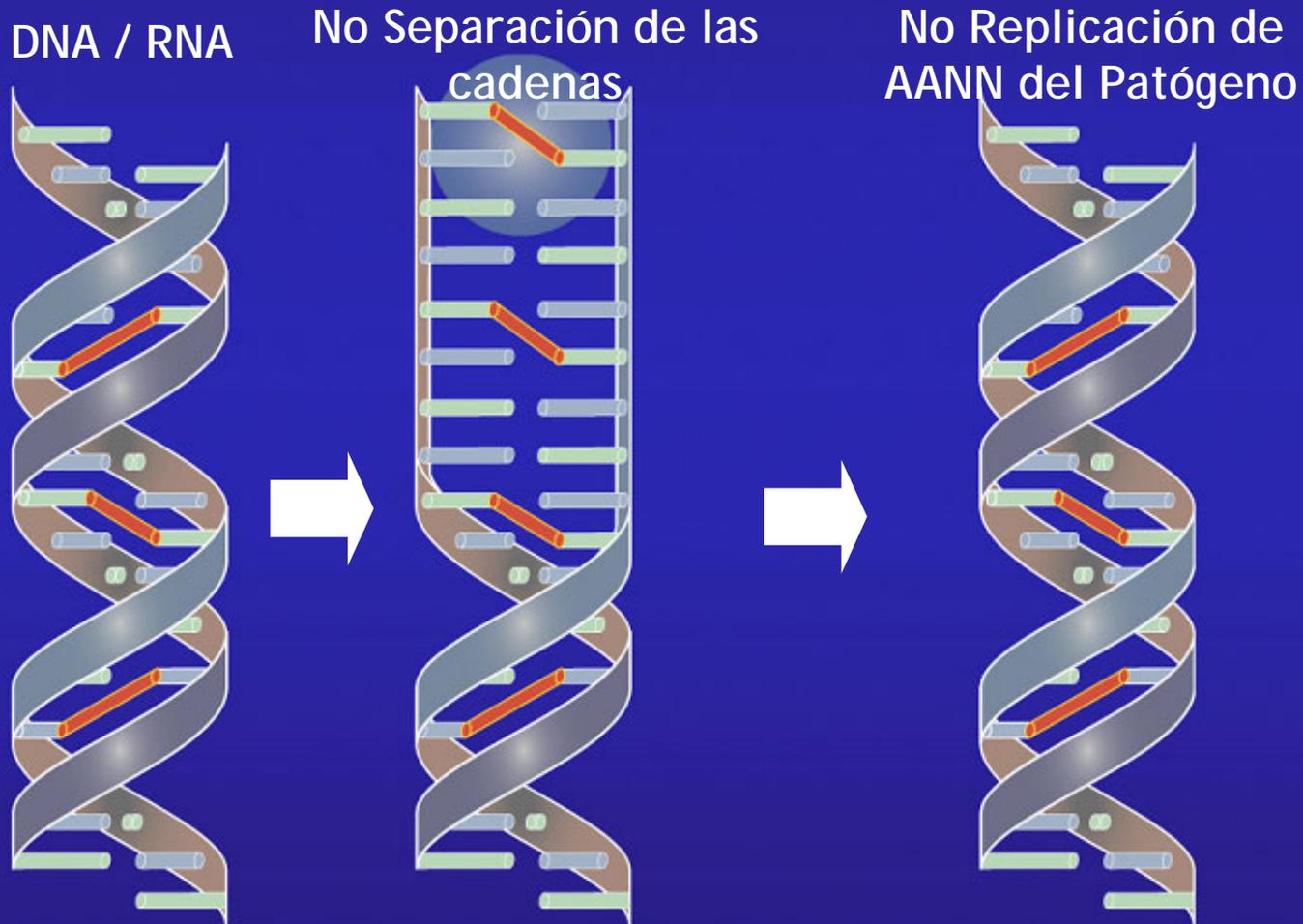


Plaquetas, plasma y hematíes, no requieren AN para establecer su función fisiológica

Mecanismo de Acción del Amotosalen



Amotosalen cierra las cadenas de AANN y previene la replicación



Este mecanismo de acción permite mantener las propiedades de las plaquetas

Tras conectar en estéril las plaquetas con el equipo de inactivación, se mezclan con el Amotosalen.



El equipo de inactivación está compuesto por cuatro recipientes en sistema cerrado.

Las plaquetas se introducen en el Iluminador.



La trazabilidad se garantiza por el uso de código de barras y software de gestión.

El proceso de iluminación con UVA dura \pm 6 minutos.

Running OLGA

Progress bar: 3 segments filled, 17 segments empty.

Timer: 00:00:03

Container status:

Treatment will take approximately 5 minutes

Stop

Unload containers OLGA

Container being unloaded:

Container list:

Function

Treatment

La iluminación del concentrado de plaquetas, inactiva permanentemente los patógenos.

Las plaquetas pasan al recipiente que contiene el CAD (Dispositivo de Adsorción del Componente), que reduce el Amotosalen residual y sus fotoproductos.



El resultado final es un producto efectivo y más seguro para el paciente.

Las Plaquetas se almacenan finalmente en agitación.



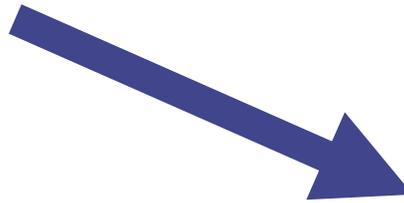
Sistema Mirasol® - Gambro BCT

El proceso Mirasol

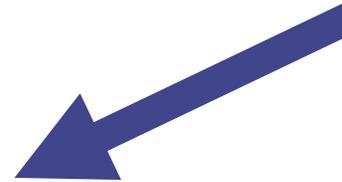


Plaquetas

1. Riboflavina 50 μ M + Solución buffer



2. Iluminar 10 minutos (luz de amplio espectro (6,2 J/ml))



Iluminación +
Almacenamiento



3. Listo para transfundir

Recipiente y bolsa de transferencia de Riboflavina

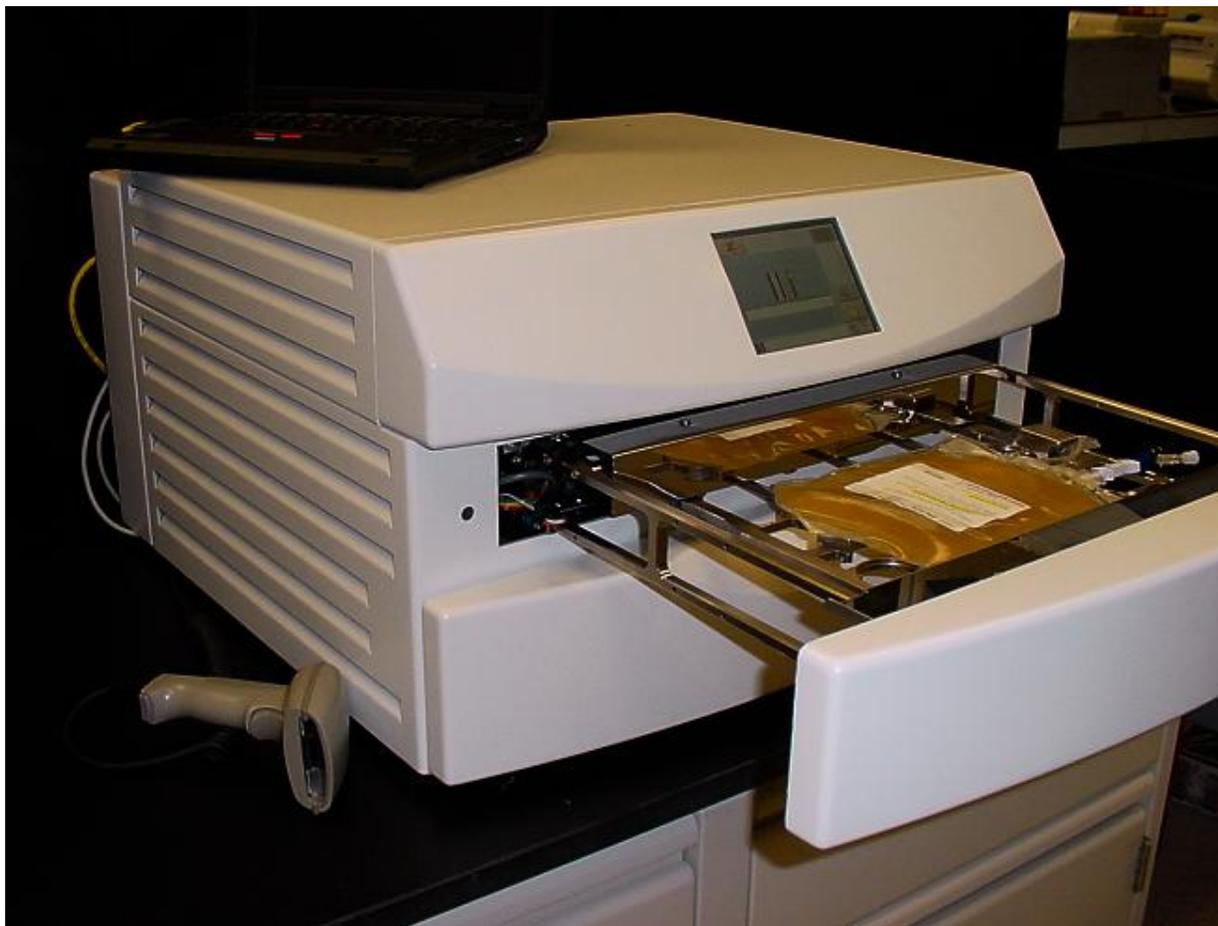


Bolsa de Riboflavina





Bolsa con plaquetas listas para usar



Sistema Theraflex® UV Plaquetas - Macopharma

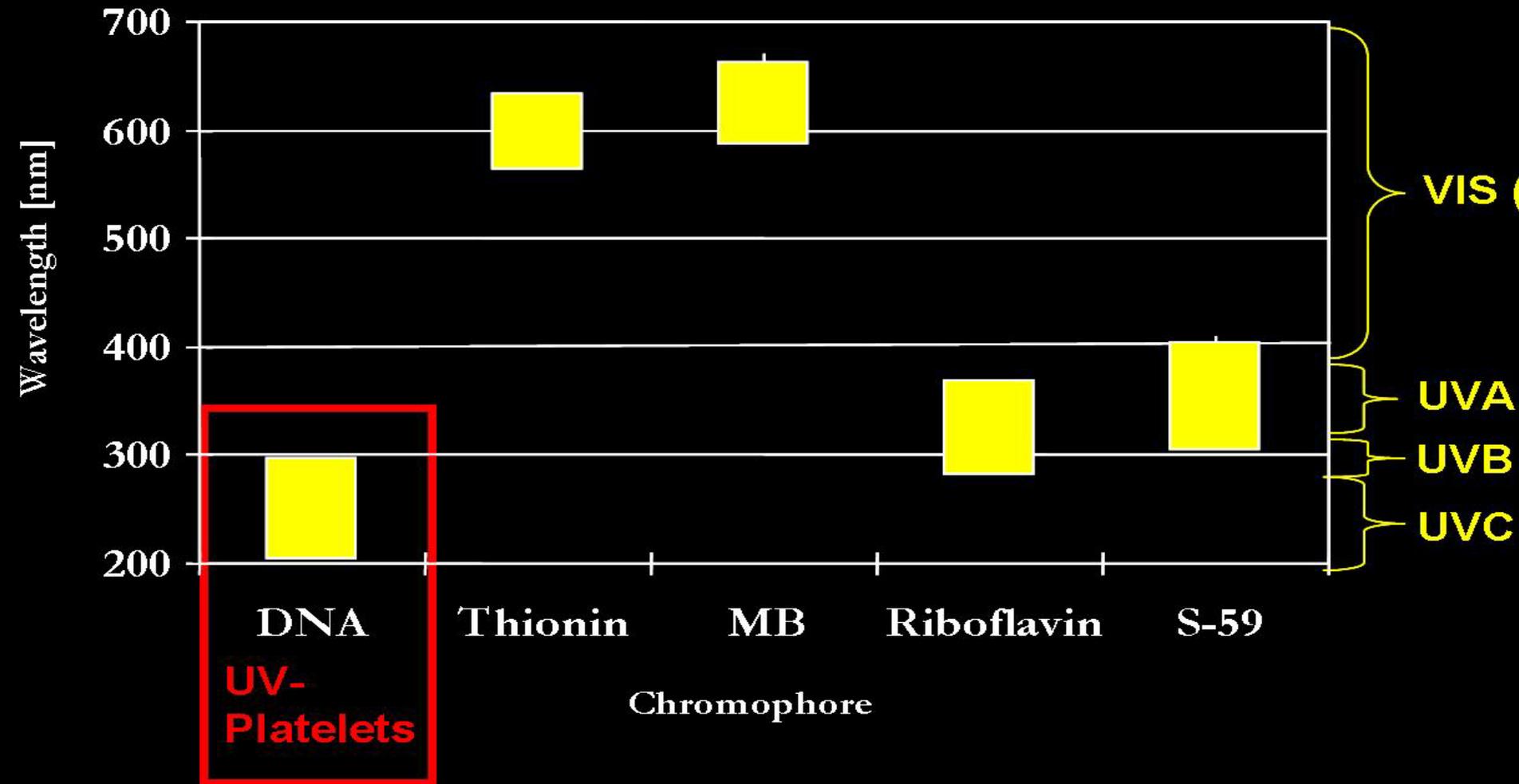
✓ Todos los Procedimientos actuales estan mediados por sustancias fotoactivas

1. Reacciones Fotoquímicas

2. Reacciones Fotodinámicas:

- Transferencia de electrones,
- Oxidación,
- Formación de enlaces,
- Conexiones inter-, intra-moleculares.

Fuentes de Iluminación y Cromóforos



iii Sin sustancias fotoactivas !!!

Parámetros del Proceso

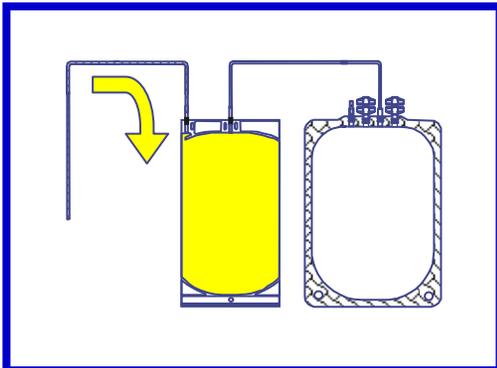
Parámetro	Theraflex UV Plaquetas
Origen de Plaquetas	Buffy Coat/ Aféresis (LR)
Cantidad de Plaquetas	$3-4 \times 10^{11}$
Solución Aditiva	70 % SSP+ (PAS IIIM)
Volumen	300-400 ml
Cantidad de Plasma	25-35%
Iluminación	Irradiación UV : 60seg
Objetivo	Virus, Bacterias, Esporas, Parásitos, Leucocitos
Almacenamiento de Plaquetas	7 días
Sustancia Fotoactiva	Ninguna!

1 min. UV
irradiación

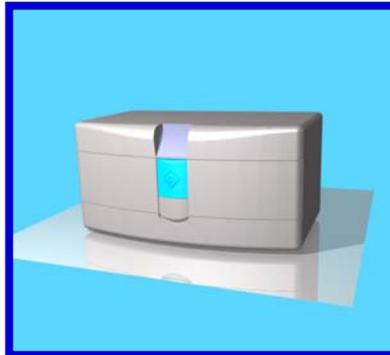


Agitación
Simultánea

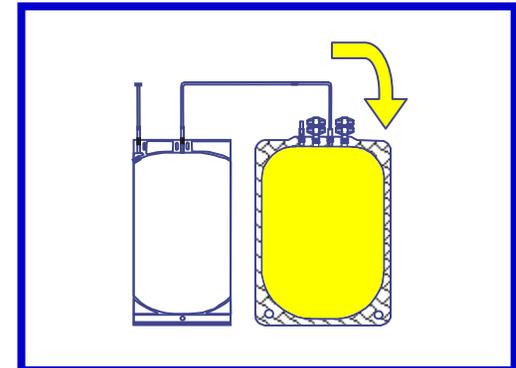
Transferencia de un CP
($3-4 \cdot 10^{11}$ PLT/unid) a la bolsa de
irradiación



Irradiación UV con
agitación durante
1 min.



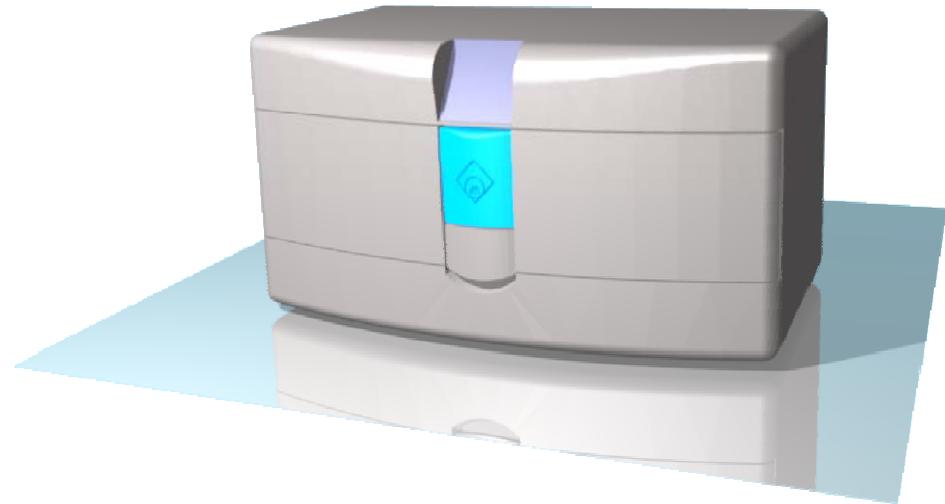
Transferencia a la bolsa de
almacenamiento (hasta 7 días)



<10 min.

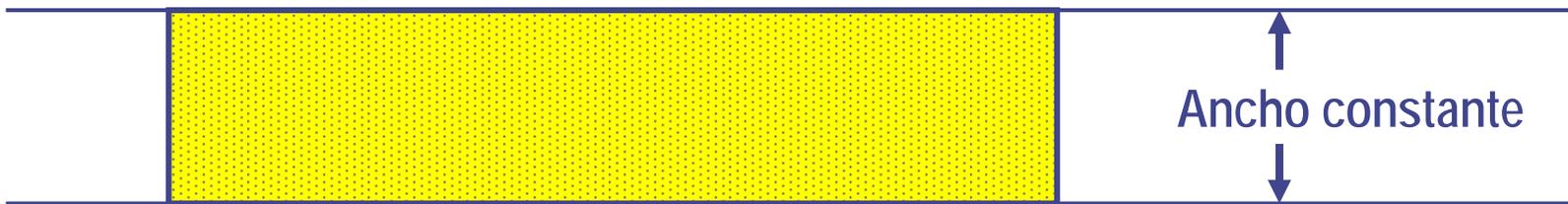
Equipo de iluminación: MACOGENIC UV

- ✓ Lámparas UVC (254nm),
- ✓ Ciclo de 1 min. para un CP de 300-400mL,
- ✓ Procedimiento de acuerdo a GMP,
- ✓ Pantalla táctil,
- ✓ Incluye Tecnología RFID (*),
- ✓ Marcado CE aprox. fin 2007.

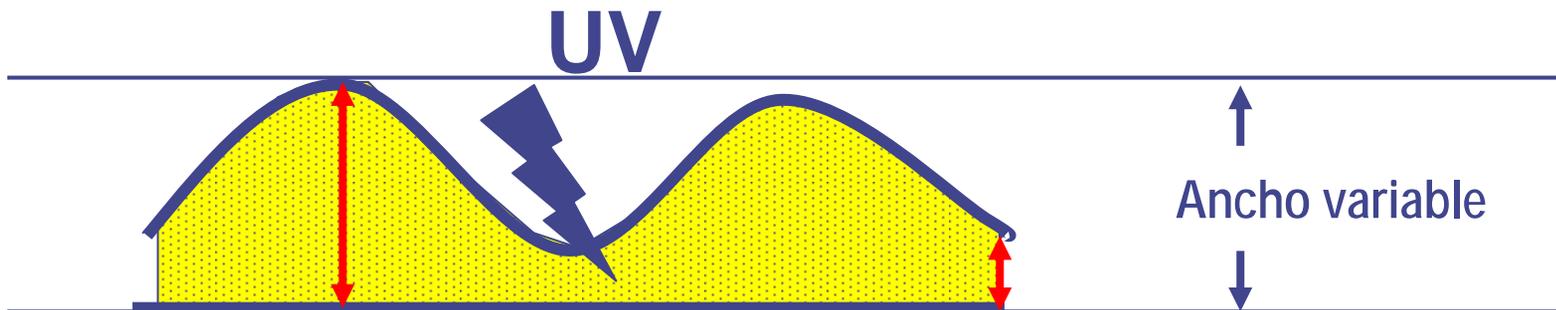


(*) Chip inteligente: identificación por radiofrecuencia

1) Bolsa mantenida entre 2 vidrios de cuarzo



2) Bolsa no mantenida: ondas se propagan en la bolsa



Recomendaciones y guías claras del uso de los diferentes Componentes Sanguíneos

Conclusiones

1. **Selección adecuada de donantes.** El donante es la puerta de entrada al sistema transfusional, por lo tanto su idoneidad o no resulta crucial a la hora de valorar riesgos posteriores. En este sentido habría que fomentar la autoexclusión en cualquier momento del proceso.

2. Las **Técnicas de Biología Molecular**, son un apoyo indudable a efectos de seguridad, aunque económicamente suponen un importante incremento en los presupuestos asignados a los centros y servicios de TX. En este sentido la pregunta sería:

¿Cuál va a ser la próxima determinación analítica que los BS y STx nos vamos a ver obligados a realizar?

3. Métodos de disminución o inactivación de patógenos:

- ✓ La **cuarentena** cubre aspectos más filosóficos que reales, al margen del problema logístico que es capaz de generar. No cubre a los emergentes.
- ✓ Los **psoralenos** producen problemas logísticos (retraso en la liberación del producto) así como pérdida de rendimiento.
- ✓ La **inactivación con MB** es un procedimiento seguro, selectivo, inocuo, sencillo y muy económico.

4. Cualquier actuación realizada para disminuir el riesgo infeccioso debe **preservar al máximo la calidad de los CS originales**. Por lo tanto, no es aceptable una merma sustancial de la capacidad terapéutica del producto manipulado.
5. La aplicación rutinaria de un **Sistema de Hemovigilancia** ayudaría, de forma decisiva, a disminuir los riesgos inherentes a la cadena transfusional.

6. Es crucial la implementación de **buenas prácticas transfusionales** para que cada paciente reciba, exactamente, aquel componente que necesita sin olvidar que en Medicina lo que no está indicado, está contraindicado.

¿Adónde vamos y qué nos impide llegar?: Reducción de patógenos. Un nuevo paradigma (Harvey Alter del NIH)

- La reducción de patógenos es el paso más importante para erradicar CASI todos los agentes infecciosos antes del riesgo o incluso antes de que el agente haya sido reconocido.
- Sigue siendo fundamental una estrategia reactiva.
- Necesitamos adoptar estrategia de total reducción de patógenos que será el nuevo paradigma de la seguridad en Medicina Transfusional.

- Agentes vectores con fases virémicas asintomáticas.
- Dengue, malaria, HHV-8, babesia, enfermedad de Lyme, Chickenguya, HAV y vCJD

Beneficios y limitaciones

■ Beneficios:

- Inactivación efectiva de la mayor parte de virus, bacterias, espiroquetas, rickettsias y protozoos.
- Evita la EICH asociada a Tx.
- “Probable efectividad de protección contra patógenos emergentes y reemergentes”.

■ Limitaciones:

- Descenso en los rendimientos si bien, parece ser que, se mantiene el efecto clínico buscado.
- En algunos casos se muestra incapaz contra el VHA y parvovirus B19.
- No se dispone de un proceso UNICO para todos los productos y, todavía, no hay un sistema demostrado útil para los hematíes.
- El precio sigue siendo un problema

Obstáculos e impedimentos a este nuevo paradigma.

- Técnicos,
- Reglamentarios, y
- Tóxicos

- Hay que dañar y/o destruir los patógenos sin producir merma en el producto final.
- La I + D es compleja y cara.
- La mayor seguridad y calidad del producto nos obligará a mejorar (adaptar y/o cambiar) la legislación.

- Enfocados desde una triple visión:
 - Protección de la salud pública mediante la aplicación de sistemas eficaces en los productos derivados de la sangre.
 - Estimulo de la investigación a fin de conseguir efectividad y seguridad, eso sí, a un costo razonable.
 - Desarrollo de análisis costo-beneficio para, en este caso, las tecnologías de reducción de patógenos.
- Todo lo anterior significa, ...
 - Evaluación de los riesgos mediante ¿merma en el producto final? y ¿toxicidad en el receptor?.
 - Gasto en RRHH, tecnología y medio-ambientales.

- Los niveles residuales de ingredientes activos están por debajo del límite de detección incluyendo la genotoxicidad.
- No hay ensayos en los que se pueda distinguir entre el producto tratado y no tratado.
- En conclusión: se necesita un consenso sobre la necesidad o no de la reducción de patógenos y, evidentemente, resolver el problema industrial y reglamentario.

- En la actualidad disponemos de sistemas, ampliamente utilizados y de probada eficacia, tanto en plasma como en concentrados plaquetares.
- La adaptación de cualquier nueva tecnología requiere una revisión y actualización de los procedimientos de trabajo.
- Con los procedimientos actualmente utilizados sigue habiendo una merma en el producto final.
- Sería deseable disponer de un sistema de INACTIVACION UNIVERSAL de patógenos, sencillo y asequible.
- El precio sigue siendo un problema.



MUCHAS GRACIAS,

roig_rob@gva.es