

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE CIENCIA DE LA SALUD
LICENCIATURA EN LABORATORIO CLINICO



ENSAYO DE PRE-ESPECIALIZACIÓN EN BANCO DE SANGRE

TEMA:

Implementación de Métodos Inactivación de Patógenos en hemocomponentes

PRESENTADO POR:

Tania Beatriz Ángel Bran

CIUDAD UNIVERSITARIA, 28 de septiembre 2024

Autoridades

Autoridades Universidad de El Salvador

Rector: MSc. Juan Rosa Quintanilla

Vicerrectora Académica: Dra. Evelyn Beatriz Farfán

Vicerrector Administrativo: MSc. Roger Arias

Secretario General: Lic. Pedro Rosalio Escobar Castaneda

Defensora de los Derechos Universitarios: Licda. Ana Ruth Avelar

Fiscal: Lic. Carlos Amílcar Serrano Rivera.

Autoridades Facultad de Medicina

Decano: Dr. Saúl Díaz Peña

Vicedecano: Lic. Franklin Arnulfo Méndez Durán

Secretario: Lic. Roberto Carlos Hernández Marroquín

Administradora Académica: MSc. Josefa Moran de Coreas

Director de Escuela de Ciencias de la Salud: Mónica Raquel Ventura de Ramos

Directora de la Carrera en Licenciatura en Laboratorio Clínico: Licda. Yanira Elizabeth Cerón Cerón

INDICE

Introducción	4
Patógenos transmitidos por transfusiones sanguíneas	5
Inactivación de patógenos	5
- Métodos de inactivación de patógenos Mirasol e Intercept	6
Método Mirasol para inactivación de patógenos	6
Método INTERCEPT para inactivación de patógenos.....	7
- Comparación de los métodos Mirasol e Intercept.....	8
- Control de calidad en métodos Mirasol e Intercept.....	9
Conclusión	11
Bibliografía	12

Introducción

Los diferentes tipos de infecciones transmitidas por transfusiones aún son motivo de preocupación en la actualidad. Para mejorar la seguridad de las transfusiones, es necesario seguir en constante investigación y su vigilancia para detectar nuevos patógenos, mejorar el control de cada uno de los componentes y que la donación sea correcta y con los requerimientos que se deben de tener presentes; como también implementar ensayos más efectivos para detectar agentes infecciosos y adoptar tecnología para la inactivación de patógenos.

Las buenas prácticas utilizadas en banco de sangre para aumentar la seguridad transfusional incluyen la buena selección de donantes, la minuciosa revisión del historial del donante y de la donación actual, inspección visual de la sangre, procedimientos en la separación de sus componentes y los sistemas de detección/pruebas serológicas e inmunohematológicas han mejorado, pero el riesgo permanece significativo.

A pesar de todos los esfuerzos el riesgo cero no existe por tanto es necesario la implementación de nuevas técnicas que nos permitan reducir riesgo potencial, por tanto, existen en el mercado técnicas modernas que nos permiten dar un nuevo enfoque centrado en atacar a los patógenos directamente para inactivarlos. Los métodos MIRASOL (TERUMO) e INTERCEPT (CERUS) aparecen como dos soluciones potencialmente eficaces en la eliminación de riesgos por transfusión.

Patógenos transmitidos por transfusiones sanguíneas

Las transfusiones sanguíneas, son un procedimiento médico importante, pero conllevan el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas causadas por diversos patógenos. Estos agentes infecciosos pueden ser transmitidos al receptor a través de la sangre donada, ya sea porque el donante sea portador, donde se debe tomar en cuenta que durante el proceso de selección del donante se encuentran diferentes filtros como son la toma de signos vitales, entrevista las cuales son las fases más importantes donde se pueden detectar cualquier “irregularidad” en el donante, o también transmitirse por contaminación durante el procesamiento de los componentes sanguíneos; por ello las diferentes infecciones que son transmitidas, constituyen siempre un problema relevante para la medicina transfusional.

En este contexto, los patógenos más importantes y comunes que se pueden transmitir se pueden mencionar:

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- VIH, el HTLV-I,
- Virus Linfotrópico de Células T Humano (HTLV-I y HTLV-II)
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Parvovirus B-19

Las formas de controlar la infección y las enfermedades asociadas han evolucionado en los últimos años gracias a los avances en las diferentes ramas de la biología, tanto ligada a la medicina transfusional como a los tratamientos específicos frente a la aparición de las infecciones, como es el uso de filtros utilizados, para leucoreducción o irradiación, por ello, los patógenos representan los riesgos más importantes y comunes, lo que destaca la importancia de realizar pruebas rigurosas y en este caso la implementación de métodos de inactivación de patógenos.

Inactivación de patógenos

La inactivación de patógenos abarca una serie de métodos que son destinadas a eliminar o neutralizar microorganismos en inactivar virus, bacterias y protozoos, sin dañar los componentes sanguíneos. Este procedimiento es fundamental para asegurar la seguridad de las transfusiones y minimizar el riesgo de infecciones en los pacientes, como es el caso del uso de estas específicamente en plasma y plaquetas.

Este método debe proporcionar una seguridad tanto para el componente, sin perder su funcionalidad, así como para el receptor potencial; estos se someten ante una luz ultravioleta u otros métodos, con o sin la incorporación de un agente fotosensibilizante, de manera que bloquea los ácidos nucleicos y previene su replicación.

Por lo tanto, los métodos empleados deben estar constituidos y generar una ventaja en su uso en el banco de sangre, se pueden mencionar:

1. Seguridad Aumentada: al inactivar patógenos disminuye significativamente el riesgo de infecciones transmitidas por transfusiones.

2. Eficiencia en la Reducción de Patógenos: son efectivos contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo virus, bacterias y protozoos, lo cual permite una gran ventaja en patógenos difíciles de detectar mediante los métodos tradicionales de tamizaje.
3. Preservación de Componentes Sanguíneos: están diseñados para minimizar el daño a los componentes sanguíneos, asegurando que la viabilidad celular se conserve.
4. Facilidad de Implementación: son relativamente sencillos de implementar en bancos de sangre, lo que permite una adopción más amplia y rápida.
5. Reducción de Costos a largo plazo: su inversión inicial puede ser alta, a largo plazo puede resultar en ahorros significativos al reducir las complicaciones y costos asociados con infecciones post-transfusionales.

Es de destacar, el uso de estos métodos en El Salvador, contando con tal tecnología aporta un beneficio en las transfusiones, como es el Intercept en el Hospital Nacional de niños Benjamin Bloom y el Hospital “San Juan de Dios” de Santa Ana y Mirasol en el ISSS.

- **Métodos de inactivación de patógenos Mirasol e Intercept**

➤ *Método Mirasol para inactivación de patógenos*

Fabricado por Terumo BCT, se basa en la exposición de la riboflavina (vitamina B2) a la luz ultravioleta de tipo A y B.

Fundamento del método Mirasol

El funcionamiento del sistema Mirasol se basa en dos componentes clave:

- Riboflavina: la vitamina B2 se intercala ente las bases del ADN y ARN y, tras la absorción de luz, se producen reacciones con transferencia de electrones resultando en la rotura de las hebras de ADN Y ARN, evitando la replicación de potenciales patógenos y a la vez inactivando funcionalmente a los leucocitos.
- Luz Ultravioleta: activa la riboflavina, resulta en la destrucción efectiva de los patógenos. Este proceso dura aproximadamente 6 a 10 minutos, dependiendo del tipo de componente sanguíneo tratado.

➤ *Plasma en Mirasol*

Sobre el efecto de este tratamiento en las proteínas plasmáticas coagulantes y anticoagulantes, se indica que ocurre una pérdida de factores (10-30%), pero siguen conservando sus propiedades para una buena transfusión. Incluso los niveles de proteínas en el plasma inactivado con riboflavina se mantienen bien durante el almacenamiento de hasta 2 años a -30°C .

➤ ***Plaquetas en Mirasol***

Por su acción sobre los leucocitos, es una alternativa a la irradiación gamma. En sus inicios, el tratamiento fue aprobado sólo para CP en plasma. En la actualidad se dispone para CP en solución aditiva (Mirasol generación 3), y está validado para CP de aféresis y de pool con varias SA.

➤ ***Ventajas Mirasol***

La riboflavina, es un compuesto no venenoso y no mutagénico, se ingiere en las dietas diarias. De hecho, la riboflavina se considera fundamental para la salud humana, debido a que si hablamos de riboflavina se habla de la vitamina B2, además, esta designación, según la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha sido certificado como una sustancia segura para el consumo.

Dado que la vitamina B2 es un nutriente esencial, no plantea necesidad de eliminación, lo cual facilita la implementación de esta estrategia en cuanto a equipamiento y disponibilidad del componente.

Mirasol es un método eficaz y seguro para la inactivación de patógenos en plaquetas y plasma, ofreciendo múltiples ventajas:

- Por ser un compuesto natural se considerada esencial para la salud humana, por lo tanto, los fotoproductos derivados de la riboflavina han sido estudiados y se consideran no tóxicos.
- Por sus compuestos residuales que no son necesarios eliminar es sencillo su uso ahorrando tiempo, equipo y costo.
- Facilidad de implementación: es relativamente sencillo de implementar en bancos de sangre, lo que facilita su uso.

➤ ***Método INTERCEPT para inactivación de patógenos***

INTERCEPT, utiliza una combinación de un compuesto químico llamado amotosaleno y luz ultravioleta A (UVA) para inactivar virus, bacterias, parásitos y otros contaminantes en componentes sanguíneos en los componentes sanguíneos, como plaquetas y plasma.

Fundamento del método INTERCEPT

El sistema INTERCEPT se basa en la fotoinactivación de ácidos nucleicos. El procedimiento incluye etapas clave:

1. Intercalación del Amotosaleno: se inserta entre las hebras de ADN y ARN de los patógenos presentes.
2. Exposición a Luz UVA: la luz UVA activa al amotosaleno, provocando que se forme un enlace covalente entre las bases del ácido nucleico. Este entrecruzamiento irreversible impide que los patógenos se reproduzcan, eliminando así su capacidad de infección.

➤ ***Plaquetas INTERCEPT***

Aportan un apoyo a la transfusión en pacientes que requieran transfusiones de plaquetas, así como también en trombocitopenias provocadas por enfermedades, tratamientos o lesiones pueden tratarse con plaquetas INTERCEPT. Estas plaquetas pueden permanecer hasta 7 días, por lo que conlleva a que se puedan ser usadas por muchos más días, en caso de que hubiese escasez.

Este método en plaquetas conlleva puntos clave muy importante que en su procedimiento se destacan:

- **Adición de amotosaleno a las plaquetas:** las plaquetas y la solución de amotosaleno deben fluir para entrar en la bolsa de iluminación, posteriormente se encuentre todo en la bolsa, mezclar bien agitando suavemente para asegurar que se mezclen completamente.
- **Iluminación:** se usa la exposición a la luz UVA, al continuar la exposición a la luz se forma un doble puente, que provoca un entrecruzamiento estable entre hebras e impide así la replicación del material genético provocando que esté completamente no funcional.
- **Agitación:** se utiliza una bolsa CAD (placa con partículas esféricas adsorbentes recubiertas de carbono activado o resinas sintéticas), las plaquetas deben pasar a esta bolsa y posteriormente, se coloca en un agitador plano por un tiempo indicado.

➤ **Plasma INTERCEPT**

Este plasma es dirigido a pacientes que requieran transfusiones de plasma o plasmaféresis terapéutica. Este plasma puede ser empleado para tratar deficiencias en los factores de coagulación y de proteínas antitrombóticas. Además, contribuye en el procedimiento de plasmaféresis para casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

➤ **Ventajas INTERCEPT**

El método INTERCEPT proporciona una alternativa actual para las pruebas de patógenos emergentes, considerado una segunda opción en conjunto con la utilización de irradiación gamma, además nos permite tratar unidades de doble dosis de plaquetas que beneficia a la capacidad de producción, por lo tanto, es importante mencionar como este método al utilizarlo presenta ventajas notables:

- Intercept es eficaz contra una variedad de patógenos, incluyendo virus envueltos y no envueltos, bacterias y parásitos, por lo tanto, es adecuado para abordar riesgos asociados con diferentes agentes infecciosos.
- Permite una efectiva inactivación de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, desencadenando una disminución en la contaminación y sepsis.
- El método Intercept está diseñado para conservar la viabilidad de los hemocomponentes, lo cual es esencial para mantener su eficacia clínica.
- Intercept tiene la ventaja adicional de inactivar linfocitos, lo que ayuda a prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICH), una complicación grave en transfusiones.

- **Comparación de los métodos Mirasol e Intercept**

Ambos métodos son efectivos, pero presentan algunas diferencias notables en su rendimiento:

- **Escala logarítmica:** refiere a la forma en que se mide y representa la reducción de la carga de patógenos en términos de logaritmos que llegan hasta 10, por lo tanto, cada vez que subimos un "log", estamos eliminando más patógenos.

- Mirasol: el rango de reducción de agentes infecciosos va de 4-7 escalas logarítmicas.
- Intercept: el rango de reducción de agentes infecciosos va de 4-6 escalas logarítmicas.
- Virus: ambos métodos tienen alta eficacia en la inactivación de virus como el VIH, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C.
 - Mirasol, ha demostrado **ser eficaz** en la reducción del SARS-CoV-2.
 - **Intercept ha mostrado una mayor eficacia** en la inactivación de virus no envueltos. Puede reducir el VIH-1 y el virus de la hepatitis B en más de 6 logaritmos, lo que **indica una inactivación casi completa**.
- Bacterias
 - En Mirasol, se han visto reducción de logaritmo en bacterias como *Escherichia coli* (5.45 log) y *Staphylococcus aureus* (4.26 log), pero estos resultados son inferiores a los obtenidos con Intercept.
 - Intercept ha sido reportado como más efectivo en la reducción de contaminación bacteriana en concentrados plaquetarios, lo que es crucial para prevenir sepsis en pacientes. Alcanzando incluso reducciones superiores a 9 log para *Klebsiella pneumoniae* y más de 10 log para *Staphylococcus aureus*.
- Parásitos:
 - Intercept ha demostrado ser efectivo contra parásitos como *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas.
 - Mirasol ha demostrado una notable disminución en infecciones transmitidas por transfusión, como es del caso de la malaria.
- Impacto en la funcionalidad celular: Mirasol tiende a preservar mejor la viabilidad y funcionalidad de las plaquetas en comparación con Intercept, que puede afectar más significativamente la actividad plaquetaria.
- Costos y viabilidad: La implementación de ambos sistemas tiene implicaciones económicas que deben ser evaluadas en el contexto de la seguridad del paciente y el costo-efectividad a largo plazo. Mirasol ha sido considerado más accesible en términos de costos operativos en algunos estudios.

- Control de calidad en métodos Mirasol e Intercept

Para asegurar que estos métodos sean efectivos, se deben implementar diversas estrategias y controles, considerando su rendimiento y la capacidad que tienen estos de generar un aporte positivo en cada componente sanguíneo, por lo tanto, se deben hacer diferentes enfoques para validar el efecto que tienen estos procedimientos.

➤ **Controles:**

- Estudios en Microbiológica: se encargan de comparar la carga bacteriana antes y después del tratamiento, asegurando que se alcance un nivel de inactivación aceptable.
- Controles de Calidad: en los bancos de sangre se deben implementar rigurosos controles de calidad, tanto como institucionales, nacionales e internacionales, que incluyen la monitorización continua de los procesos de inactivación.
- Pruebas de Toxicidad: se evalúa la toxicidad de los métodos de inactivación en los componentes sanguíneos y en los receptores. Esto es esencial para asegurar que los procedimientos no causen efectos adversos en los pacientes.
- Hemovigilancia: se lleva a cabo un seguimiento post-transfusión para detectar cualquier reacción adversa o infección que pueda estar relacionada con la transfusión. Los datos obtenidos en cada procedimiento ayudan a evaluar la eficacia a largo plazo de los métodos de inactivación de patógenos.
- Investigación: se recomienda fomentar la investigación continua para mejorar los métodos existentes y desarrollar nuevas tecnologías de inactivación. Incluyendo estudios sobre la eficacia de diferentes agentes químicos y físicos, utilizados en la actualidad, así como la evaluación de nuevos métodos estudiados.

Conclusión

A pesar de que se han implementado rigurosos controles de seguridad y tamizaje en los bancos de sangre para reducir el riesgo de transmisión de patógenos, el riesgo nunca se puede eliminar por completo. La vigilancia siempre debe continuar y la mejora de las técnicas de detección son esenciales para proteger a los receptores de transfusiones sanguíneas con infecciones potencialmente graves. Con la inactivación de patógenos en productos sanguíneos, es un proceso crítico que se apoya de diversas tecnologías y métodos. Aunque los avances han mejorado la seguridad transfusional, la vigilancia continua y la investigación son esenciales para enfrentar los riesgos asociados a la transmisión de infecciones a través de transfusiones.

Ambos métodos, Mirasol e Intercept, son efectivos en la inactivación de patógenos en componentes sanguíneos. La elección entre uno u otro puede depender de factores como la disponibilidad, el costo y las regulaciones específicas. Sin embargo, ambos sistemas representan avances significativos en la seguridad transfusional y en la reducción de riesgos asociados a infecciones transmitidas por transfusión.

Su implementación en los bancos de sangre involucra una inversión grande, pero importante para dar un paso en los beneficios que conlleva, en este caso, a los pacientes. Además, su uso, manejo y espacio que requieren, suponen su fácil uso para implementar en las instituciones que la requieran.

Bibliografía

- Dr. Diaz Sanchez, Daniel, Dr. Canle, Oscar. Métodos de inactivación de patógenos en Plasma fresco y Concentrado de plaquetas [Internet] 2009 [Consultado 29 agosto 2024]; Volumen XXXV. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/02/447974/metodos-de-inactivacion-de-patogenos-en-plasma-fresco-y-concent-z3YNxkO.pdf>
- Julieta Rojo, Susanne Picker, Juan José García García, Birgit Gathof. Inactivación de patógenos en productos sanguíneos [Internet] 2006 [Consultado 28 agosto 2024]; Vol. 69, Núm. 2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2006/hg062h.pdf>
- Escala C. Inactivación de patógenos en el hemocomponente plasma y plaqueta [Internet][Trabajo de grado]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022 [Consultado 29 agosto 2024]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/13255/Inactivacion_EscalaSoto_Carlos.pdf;jsessionid=2058E8EFA3546D9599D623DA0FDCADA3?sequence=1
- Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S. Aplicaciones y Práctica de la Medicina Transfusional [Internet]. Colombia: Abbott Laboratorios; 2012. Capítulo 28, Inactivacion de patogenos; [Consultado 27 agosto 2024]; pag: 304-306. Disponible en: <https://gciamt.org/wp-content/uploads/2020/03/TOMO-I-Aplicaciones-y-Practica-de-Medicina-Transfusional-ORIGINAL.pdf>
- Plaquetas Intercept [Internet]. Cerus Corporation: 2017 [Consultado 28 agosto 2024]. Disponible en: https://interceptbloodsystem.com/sites/default/files/resources/prd-tds_00121-sp_v6.0_secured.pdf
- Sistema de seguridad transfusional Mirasol [Internet]. Estados Unidos, Colorado; 2012. [Consultado 17 septiembre 2024]. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/terumo-bct/product-75244-850042.html>
- Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos [Internet]. Buenos Aires; 2017 [Consultado 18 septiembre 2024]. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/terumo-bct/product-75244-850042.html>
- Rivera J. Inactivacion de plasma. Componentes sanguíneos: Actualización en métodos de inactivación y experiencia disponible: XXI Congreso Nacional de la SETS [Internet]. España; 2010; pag: 126-128. [Consultado 14 septiembre 2024]. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/congresos/2010/Ponencias_12_de_Junio.pdf
- Castrillo A. Métodos para la reducción de patógenos aplicados a plaquetas. Componentes sanguíneos: Actualización en métodos de inactivación y experiencia disponible: XXI Congreso Nacional de la SETS [Internet]. España; 2010; pag: 129-131. [Consultado 14 septiembre 2024]. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/congresos/2010/Ponencias_12_de_Junio.pdf
- Castrillo A. Métodos para la reducción de patógenos aplicados a plaquetas. Componentes sanguíneos: Actualización en métodos de inactivación y experiencia disponible: XXI Congreso Nacional de la SETS [Internet]. España; 2010; pag: 129-131. [Consultado 14 septiembre 2024]. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/congresos/2010/Ponencias_12_de_Junio.pdf