
GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional



COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA

COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

TECNOLOGÍAS DE REDUCCIÓN DE PATÓGENOS:

UNA ALTERNATIVA EN LA SEGURIDAD

TRANSFUSIONAL

PROFESOR INVITADO: JOSÉ ARNULFO PÉREZ CARRILLO.
Director Médico de la Red Colombiana de Medicina Transfusional
de la Clínica Colsanitas SA. Candidato para PhDBA. MSc.
joseperezcarrillo@gmail.com

La tecnología de reducción de patógenos (en inglés, PRT) e inactivación de leucocitos es una alternativa que en los últimos 20 años ha permitido estar más cerca del “Cero Riesgo” (en inglés, “Zero Risk”) (1) para evitar las infecciones transmitidas por transfusión (ITT), restando el riesgo latente de las infecciones transmitidas por Priones (figura 1). Sin embargo, los costos de la implementación de esta tecnología tienen un impacto importante en la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios de sangre; por lo tanto, las redes de conocimiento en medicina transfusional local, deben emitir en conjunto con los entes territoriales y nacionales las indicaciones que beneficien a los receptores en armonía con los costos de producción del componente sanguíneo transfundido. Por consiguiente, en esta revisión se describen los fundamentos de esta tecnología, sus beneficios y desventajas.

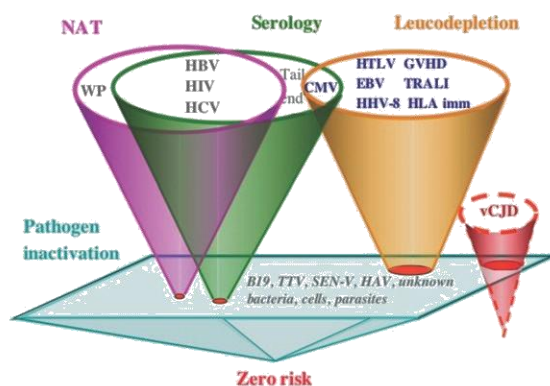


Figura 1. Barreras de seguridad para garantizar la mitigación de los riesgos para ITT.
Tomado sin modificación (1).

Introducción

La seguridad transfusional ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS; en inglés, WHO) como una parte integral de la política y la infraestructura nacional de atención médica de cada país (2). A nivel mundial ha sido impactada positivamente por la implementación y el uso tecnologías, pero las condiciones de sostenibilidad financiera de cada región y el comportamiento demográfico, hacen difícil que las prácticas de medicina transfusional sean homogéneas, influenciando la seguridad y la calidad de los componentes

sanguíneos (2). Sin embargo, en la mayoría de los países, las medidas para reducir el riesgo de ITT se han implementado y se están mejorando continuamente, garantizando seguridad transfusional para el receptor (2).

Así mismo, en las últimas dos décadas se ha observado un incremento en las barreras de seguridad para el receptor, a través de estrategias tales como la implementación de los programas de ahorro de sangre (en inglés, PBM: Patient Blood Management), el desarrollo de tamizaje molecular, la obtención de hemocomponentes con leucorreducción prealmacenamiento y por aféresis, entre otros (3).

Adicionalmente, es importante recalcar el fortalecimiento de los profesionales que trabajan en los bancos de sangre, la exigencia de los criterios de selección del donante potencial, la adición de nuevos marcadores inmunoserológicos y la implementación de pruebas de ácidos nucleicos (en inglés, NAT). Estas últimas pruebas de tamizaje en plataformas de diagnóstico *in vitro* (en inglés, IVD) tanto de identificación directa, indirecta o mixtas, tienen limitaciones analíticas debido a bajas concentraciones de material genético, antigenemia o anticuerpos parciales y/o totales, que podrían no detectarse a pesar que el donante esté en fase preclínica, incluyendo el "período de ventana", donde el donante puede ser potencialmente infectante, afectando al receptor (4).

Sin embargo, existen otros riesgos de ITT, en algunas ocasiones debido a la omisión de información brindada por parte del donante potencial, el cual pudiera estar en contacto con un agente infeccioso que podría afectar al receptor. Además, la falta de pruebas de tamizaje para otros virus, bacterias y parásitos endémicos en algunos países, se ha convertido en un problema a partir del aumento de la migración y el turismo "ecológico"; así como de la aparición de agentes infecciosos emergentes y reemergentes (5).

Bases Analíticas de la PRT

Los avances en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos oncológicos han llevado a la necesidad de transfundir cada vez mayor cantidad de plaquetas. En promedio,

se ha informado que existe un aumento anual de alrededor del 10% en la cantidad de plaquetas utilizadas en Suiza desde 2000 (6). La obtención de componentes de plaquetas (en inglés, PC) se hace a través de sangre total, por aféresis (concentrado plaquetario de un solo donante, CUP) o se preparan a través de la extracción de la capa leucocitaria de varias unidades de sangre completa (en inglés, “pool” o su traducción al castellano como plaquetas agrupadas) (6). Además, las plaquetas deben almacenarse a temperatura ambiente (cercano a los 22°C) para mantener la estabilidad plaquetaria y garantizar su efecto terapéutico (7). Así mismo, los estudios de fisiología plaquetaria han demostrado que temperaturas menores inducen la agregación de los receptores del factor von Willebrand, exponiendo un residuo β -GlcNac que conduce a la captura y eliminación de las plaquetas por los macrófagos intrahepáticos (6,8,9). Además, el almacenamiento a temperatura ambiente aumenta el riesgo de contaminación bacteriana cuyo riesgo residual se ha estimado en 1 en 2.500 PC, lo cual motivó el desarrollo de métodos para PRT (aunque algunos autores usan el término “inactivación de patógenos” de forma equivalente a Tecnología de Reducción de Patógenos; el presente autor ha optado por usar el concepto de PRT equivalente en todo documento). Lo anterior, tiene como finalidad recordar a los usuarios de esta tecnología, el riesgo mínimo latente (por lo menos un logaritmo de carga infecciosa), despreciable numéricamente pero clínicamente puede generar incertidumbre de potencialidad infectiva y de desarrollo de una enfermedad infecciosa dependiente exclusivamente de la competencia del sistema inmunológico del hospedero (10–12).

En términos más generales, los métodos de PRT para los componentes sanguíneos son una solución dentro del contexto de la globalización y de los patógenos emergentes; los cuales algunos no se pueden identificar con los métodos de detección actuales (6,13). Este fue uno de los puntos principales en la recomendación de la Conferencia de Consenso de Toronto para la implementación de nuevas tecnologías [9,10]. Además, otra de las ventajas observadas *in vitro* de la PRT es la inactivación de linfocitos, lo que posiblemente

evita la necesidad de irradiación (γ) para la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped asociado a la transfusión (en inglés, TA-GvHD) (14,15); así como la extensión del vencimiento para PC de 5 a 7 días, lo que permite mejor gestión de inventario y aumento de la disponibilidad de estos componentes en los servicios transfusionales (ST) (7,16,17).

Vale la pena mencionar que el principio de esta metodología es la fotoexposición a luz ultravioleta (UV) del componente sanguíneo con la mezcla previa de una sustancia química que desnaturalice el material genético, la cual permite la inhibición de la expansión clonal celular o la actividad replicativa tanto del agente infeccioso como de la célula hospedera infectada (1,15). Están disponibles varias plataformas de IVD; a continuación, se mencionan algunas de estas:

INTERCEPT® (Cerus Corporation®, Concord CA, EE. UU.), esta plataforma emplea la combinación de un psoraleno denominado amotosalen y luz UV del espectro A. El amotosalen penetra a través de las membranas celulares y nucleares, estableciendo un enlace no covalente entre los residuos de bases pirimídicas en las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). La exposición a la luz UV tipo A (320-400 nm) induce una reacción fotoquímica que transforma el enlace preexistente en un enlace covalente irreversible, evitando la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Aunque todos los estudios toxicológicos de amotosalen han demostrado que no hay toxicidad a la concentración utilizada [13], el fabricante decidió que este compuesto no debe administrarse innecesariamente a los pacientes. Por lo tanto, este método PRT termina con una etapa de recaptura, durante la cual un dispositivo de adsorción de compuesto (en inglés, CAD) y contiene una resina quelante del exceso de amotosalen, lo cual retira la mayor cantidad de amotosalen del componentes sanguíneo antes de su sellado y liberación. Esta etapa dura entre 6 y 16 h, dejando una cantidad residual mínima de amotosalen ($<2 \mu\text{M}$) (14,15). Este paso garantiza la absorción del psoraleno, evitando en el receptor los potenciales efectos secundarios y garantizando la seguridad del componente (18).

Se ha informado tanto del espectro de organismos inactivados por el sistema sanguíneo Intercept® como de la eficacia de este método PRT, describiendo una reducción logarítmica de 4 a 6 veces en la infectividad para la mayoría de los patógenos probados. Según un informe de AABB de julio de 2013, alrededor de 20 países han adoptado y actualmente están utilizando el sistema de sangre Intercept®. Además, el 30 septiembre del 2019, la agencia gubernamental de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, dispositivos biomédicos, productos biológicos y derivados sanguíneos, denominada en castellano Administración de Alimentos y Medicamentos (en inglés, FDA), autoriza la PRT como método alternativo para garantizar la calidad de los componentes plaquetarios por CUP o “pool” pero con una vida útil de 5 días (17).

Así mismo, tenemos la plataforma MIRASOL ® PRT (Terumo BCT, Lakewood, CO, EE. UU.), que utiliza vitamina B2 (riboflavina) como agente fotosensibilizante y posteriormente se ilumina con luz UVA / UVB de amplio espectro (270–360 nm), lo cual forma radicales libres de oxígeno, causando daños irreversibles a las bases nucleicas guanídicas. Debido a que la riboflavina es una vitamina natural, la riboflavina no se captura al final del procedimiento (3,19,20).

Otra PRT es Theraflex-UV® (Macopharma®, Tourcoing, Francia), en el cual emplea luz UVC (254 nm), que actúa directamente sobre los ácidos nucleicos para inducir dímeros de pirimidina y bloquear la replicación del ADN (15,20). Sin embargo, esta tecnología por sí sola no es efectiva, por lo cual se combinó con azul de metileno. El azul de metileno y las fenotiazinas similares fotoreactivas, tienen una alta afinidad por los ácidos nucleicos y la estructura superficial de los virus. La actividad viricida del tratamiento con azul de metileno y luz se conoce desde hace más de medio siglo (20). Sin embargo, se han expresado algunas preocupaciones sobre los posibles efectos mutagénicos del azul de metileno y sus derivados. En consecuencia, se agregó una etapa de filtración adicional para

eliminar el tinte residual en el producto final con pocos cambios en varios parámetros de coagulación (20).

Reducción de patógenos.

Los diferentes métodos de PRT anteriormente citados han sido probados contra un número variable de patógenos. Tanto el espectro de microorganismos para los cuales hay evidencia documentada de inactivación disponible en la literatura científica como el grado de eficacia inactivadora varían entre las técnicas existentes. Los resultados obtenidos con un método no se pueden trasladar automáticamente a otro. Se han publicado excelentes revisiones sobre este tema [24–26].

En general, los métodos disponibles son más eficientes contra virus con envoltura que contra virus pequeños sin envoltura. Hay evidencia bien documentada de PRT con amotosalen / UVA y Riboflavina / UVA-B, en la cual estas tecnologías son comparables y eficientes para la reducción de patógenos. Por lo tanto, en la literatura indexada existe evidencia derivada de estudios por agente infeccioso, por plataforma IVD y por eficiencia para disminuir la carga infecciosa, dentro de estos casos están brotes por virus Chikunguña (CHKV) [27] y del virus de la hepatitis E [28]; sin embargo, al revisar este último caso se observa la limitación del Intercept® como única barrera de seguridad para evitar ITT.

Existen en curso varios protocolos en sangre total prealmacenamiento y en otros componentes sanguíneos, siendo importante que los grupos interdisciplinarios de validación y control de calidad de componentes realicen la respectiva revisión y definición de acuerdo con el perfil epidemiológico institucional, la disponibilidad de la tecnología en cada estado y la factibilidad económica de acuerdo con los diferentes modelos asistenciales para definir la plataforma a cada contexto.

Finalmente, un aspecto importante en el proceso exitoso de la validación de PRT, es el estricto cumplimiento de las recomendaciones del fabricante, descrito en las respectivas fichas técnicas, lo cual garantiza las características propias del componente y su efecto terapéutico esperado. Así mismo, en varios documentos de trabajo, los fabricantes han descrito los “guardbands” que garantizan los parámetros de calidad de componente (21). Sin embargo, para el cumplimiento de estos requerimientos previamente descritos, se requiere preparar los componentes de forma adecuada cumpliendo con los requerimientos de calidad de componentes establecidos por cada país y verificar la condición final de preparación previo al sometimiento de los “guardbands” para evitar la pérdida de estos mismos (21–23).

Efectos adversos y Hemovigilancia.

Se han descrito algunas de las reacciones posteriores a la transfusión de PC que podrían explicarse por la presencia de citoquinas y quimiocinas que se liberan durante el almacenamiento. La aparición de reacciones indeseables se ha relacionado notablemente con la presencia de sCD40L. Según un estudio realizado empleando PC preparados con amotosalen / UVA no se percibe aumento en la producción de citoquinas perjudiciales (24).

Los datos de hemovigilancia (HV) publicados se refieren principalmente a Intercept®. Esta técnica fue aprobada en Francia en 2002; y en Alemania y Suiza en 2009. De los mencionados previamente, tomaremos como ejemplo Suiza. Este último fue el primer país en implementar Intercept® en todo su territorio desde 2011(8). El sistema de abastecimiento de sangre suizo es ofrecido por la Cruz Roja con una cobertura poblacional estimada de 8,4 millones de habitantes y 200 servicios transfusionales organizados en 13 regiones (8). El sistema de HV contiene datos de vigilancia pasiva y corresponden a los reportes voluntarios de toda la red asistencial analizada por la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos denominado Swissmedic (8). Con los datos reportados entre 2005 y 2009, el

sistema HV estimó un riesgo de contaminación bacteriana en 1:8000 PC transfundidos. Así mismo, entre 2005 a 2011, se transfundieron un total de 158.502 PC convencionales en Suiza y se notificaron 16 reacciones adversas a la transfusión (RAT) debido a infecciones bacterianas transmitidas por transfusiones, incluyendo 3 casos fatales. Esto corresponde a una tasa de morbilidad de 1: 9.900 de componentes transfundidos y mortalidad de 1:52.800 componentes transfundidos. Posteriormente, con la implementación nacional de la PRT; se transfundieron 205,574 PC preparadas con PRT (PC-PRT) entre 2011 hasta 2016, sin informarse ninguna infección bacteriana transmitida por transfusión. Adicionalmente, entre 2008 y 2016, se observó una reducción de 66% para las reacciones fatales y potencialmente mortales; y del 26% para todas las RAT de alta imputabilidad cuando se emplearon las PC-PRT en comparación con las PC preparadas convencionalmente (PCC). No se han reportado aumento en las tasas de hemorragia ni de fallos terapéuticos en PC-PRT. Al finalizar el reporte, el sistema de HV suizo demostró un perfil de seguridad favorable del PRT implementado en todo el país desde 2011 y su confiable prevención de RAT relacionadas con la sepsis transfusional y muertes debidas a PC contaminadas con bacterias (8).

Sumando al reporte anteriormente descrito, los datos de hemovigilancia en Francia muestran que después de la introducción de PRT con un psoraleno más fotoexposición luz UVA, hubo una disminución en las tasas de RAT (25). Vale la pena describir que, aunque esta disminución se ha asociado al uso de soluciones aditivas (21); los datos franceses parecen mostrar un efecto específico de PRT independiente de la sustitución del plasma. Adicionalmente en Bélgica, un estudio retrospectivo sobre datos de transfusiones comparó un período de 3 años antes y después de la introducción de PRT con un psoraleno más fotoexposición luz UVA, sin identificar diferencias en el número diario de transfusiones de PC administradas en pacientes con trombocitopenia, o en el número de transfusiones de GR administradas a pacientes trombocitopénicos (6). Finalmente, un programa prospectivo de HV realizado en Francia, Bélgica y España que incluyó 7437 PC

transfundidas, principalmente en pacientes hematooncológicos, mostró una tasa de eventos indeseables de 0.9% después de la transfusión sin contaminación bacteriana (6). Estos informes de HV confirman la seguridad y la eficacia de las PC-PRT empleadas en forma masiva.

En países con alta endemicidad para enfermedades como la Malaria se ha implementado la PRT en sangre total (en inglés, WB) (1,26). Por ejemplo, en el 2016 las autoridades reguladoras de Ghana aprobaron el PRT Mirasol® para WB y a fines de 2016, se inició el primer paso de la implementación clínica. Este proceso fue apoyado principalmente por subvención de la Agencia Japonesa de Cooperación Internacional (en inglés, JICA), a través de la medición de la seguridad de su empleo en población en alto riesgo como mujeres gestantes y población pediátrica, con el objetivo de implementar la transfusión de componentes sanguíneos obtenidos de WB con la participación de Mirasol® en dos centros sanitarios de Ghana (27). Adicionalmente, los eventos adversos fueron monitorizados en un programa de HV estandarizado (28). En este estudio se demostró la seguridad de la implementación de PRT en WB. Sin embargo, plantea la necesidad de estudios en población pediátrica para comprender el comportamiento inmune de los lactantes frente a la malaria, dado que están protegidos pasivamente por anticuerpos maternos y se desconoce el grado de protección inmune frente a la malaria que estos anticuerpos ofrecen (27).

En la figura 2 y figura 3, se describe la disminución de algunos microorganismos. Es importante, recalcar que reducen de forma importante el riesgo de ITT, pero no lo suprime en su totalidad. Esta información puede ir variando, de acuerdo con los resultados de diferentes estudios aún en curso.

Organism Category	Pathogen	Effectiveness of Inactivation
Protozoa	<i>Trypanosoma cruzi</i>	>3 to >6 logs
	<i>Babesia microti</i>	>4 logs
	<i>Malaria sp</i>	
Viruses	HIV	>2.5 to >6.9 logs depending on PITs or virus testing system
	Hepatitis C	
	Hepatitis B	
	Human T-lymphotropic virus-1/II	
	West Nile virus	
	Cytomegalovirus	
	Chikungunya virus	
	Dengue virus	
	Reduced effectiveness against some nonenveloped viruses, such as hepatitis A virus, hepatitis E virus, parvovirus B19	
Bacteria	<i>Staphylococcus epidermis</i>	>4 to >7 logs, depending on PIT or bacterial testing system Note, bacterial spores may be resistant
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Serratia marcescens</i>	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Bacillus cereus</i>	
	<i>Boletus aureus</i>	
	<i>Streptococcus agalacticae</i>	
	<i>Streptococcus pyrogenes</i>	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	
	<i>Propionibacterium acnes</i>	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	
Among others		

Figura 2. Listado de microorganismos y logaritmos de carga infecciosa reducida. Tomado sin modificación (20)

Virus^a	Component	Method	Logs of inactivation^b
DEN-1	PAS	Amot	>5.0 ^c
DEN-1	Plasma	Amot	>5.61
DEN-2	AP in PAS	Amot	>5.0
DEN-2	AP	Amot	>3.01
DEN-2	AP	Ribo	0.76–1.58
DEN-3	PAS	Amot	>4.5
DEN-4	PAS	Amot	>5.2
DEN 1–4	BC ^d platelets	Ribo	1.28–1.81
CHIK	AP in PAS	Amot	>6.4
CHIK	Plasma	Amot	>7.6
CHIK	AP in PAS	Ribo	2.2
CHIK	Plasma	Ribo	2.1
CHIK	AP	Amot	>3.75
CHIK	AP	Ribo	>3.73
Zika	Plasma	Amot	>6.57
RRV ^f	BC platelets	Ribo	2.33
BFV ^f	BC platelets	Ribo	1.97
MVEV ^f	BC platelets	Ribo	1.83

Figura 3. Listado de arbovirus y su disminución de logaritmos por PRT. Tomado sin modificación (29)

Abreviaturas: Amot, amotosalen / UVA; AP, aféresis plaquetaria; BC, buffy coat; BFV, virus del bosque de Barmah; CHIK, V Chikunguña; DEN, V dengue; MVEV, virus de encefalitis de Murray Valley; PAS, solución aditiva de plaquetas (contiene 35% de plasma); Ribo, riboflavina / UV; RRV, virus del río Ross.

a. Esta tabla no incluye el virus del Nilo Occidental (VNO) ya que esos datos se generaron hace aproximadamente 10 años; ambos métodos de inactivación de patógenos lograron altos niveles de inactivación de WNV hasta el límite de detección.

b. La PRT se expresa como logaritmo a la base 10. Por ejemplo, 5 registros de inactivación indican que el título de infectividad viral se ha reducido en 10^5 .

Efectividad Terapéutica

Algunas publicaciones previas a una revisión sistemática cuestionaban la efectividad terapéutica de PC-PRT. En 2017 Cochrane realiza una actualización de la revisión sistemática publicada por primera vez en el 2013, sobre la efectividad de las plaquetas preparadas con PRT para la recuperación del recuento plaquetario posterior a la transfusión y la prevención de la hemorragia en comparación con las plaquetas convencionales (30,31). Se buscaron ensayos controlados aleatorizados (ECA) en diferentes bases de datos de literatura indexada hasta el 24 octubre 2016 (31). Se identificaron cinco ensayos nuevos en esta actualización de la revisión. Un total de 15 ensayos fueron elegibles para su inclusión, 12 ensayos terminados (2075 participantes) y tres ensayos en curso para la revisión. Diez de los 12 ensayos terminados estaban incluidos en la revisión original. No se identificó ningún ECA que comparara la transfusión de un tipo de PC-PRT con otro. Nueve ensayos compararon las plaquetas preparadas con Intercept® y las PC de preparación convencional (PCC), dos ensayos compararon las plaquetas preparadas con Mirasol®; y un ensayo comparó ambos tipos de plaquetas reducidas en patógenos con las plaquetas estándar. Tres ECA fueron ensayos aleatorizados cruzados (cross-over) y nueve fueron ensayos de grupos paralelos. De los 2075 participantes incluidos en los ensayos, 1981 recibieron al menos una transfusión de plaquetas (1662 participantes en los ensayos de plaquetas Intercept® y 319 en los ensayos de plaquetas Mirasol®). Un ensayo incluyó niños que requirieron cirugía cardíaca (16 participantes) o adultos que requirieron un trasplante de hígado (28 participantes). Todos los otros participantes eran individuos trombocitopénicos con diagnóstico hematológico u oncológico. Ocho ensayos incluyeron sólo adultos (31). Cuatro de los estudios incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo en cada dominio, mientras que los ocho estudios restantes incluidos presentaban algunas amenazas a la validez (31). No hubo evidencia de una diferencia entre las PC-PRT y PCC en la incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente significativas (OMS Grado 2 o superior) (cinco ensayos, 1392 participantes; CR 1,10; IC del 95%: 0,97 a 1,25; I² = 0%; evidencia de calidad moderada), y probablemente no hay

diferencias en el riesgo de desarrollar hemorragia grave (OMS Grado 3 o superior) (seis ensayos, 1495 participantes; CR 1,24; IC del 95%: 0,76 a 2,02; I² = 32%; evidencia de calidad moderada). Finalmente, los hallazgos de esta revisión se basaron en 12 ensayos con la inclusión 1981 participantes que recibieron una transfusión de plaquetas, solo 44 no tenían un diagnóstico hematológico u oncológico. Por lo tanto, en general los pacientes tenían trastornos hematológicos u oncológicos con trombocitopenia debido a su enfermedad o a su tratamiento. Se encontró evidencia de calidad moderada de que las transfusiones por PC-PRT no afectan la mortalidad por todas las causas, el riesgo de hemorragia clínicamente significativa o grave; o el riesgo de un evento adverso grave. No hubo evidencia suficiente para los pacientes con otros diagnósticos (31). Para el momento de revisión sistemática, existían tres ensayos en curso en adultos (reclutamiento planificado 1375 participantes) con un diagnóstico hematológico u oncológico (31). Finalmente, la revisión sistemática de Cochrane, la validación realizada a nivel nacional en Suiza y los documentos de trabajo de la FDA, no mostraron diferencias significativas en los conteos plaquetarios siempre y cuando el banco de sangre que implemente la PRT realice la preparación de los componentes de forma cuidadosa y ceñido a las recomendaciones de las casas matrices para la iluminación de los PC que cumplan con los requerimientos exigidos por ficha técnica (6,12,17,18,21)

Viabilidad económica de implementación para PRT

En la actualidad, varios países americanos y europeos emplean PRT con procedimientos estandarizados para plasma fresco congelado (PFC) y PC (1,26). Sin embargo, la PRT aplicada a componentes globulares rojos (GR) está en proceso de estandarización y validación, y solo algunos países lo han logrado. Dicha limitación a dos de los tres componentes sanguíneos principales no hace posible la suspensión de las medidas de seguridad que se superponen con PRT, como la filtración de sangre (leucorreducción) o las pruebas de tamizaje por ácido nucleico (NAT). Como resultado, los costos de estos procedimientos adicionales no pueden acreditarse para reducir el costo general de la seguridad de la sangre en la implementación de PRT. En los países desarrollados, el costo actual por

componente tratado (PC o PFC) oscila entre USD\$ 60 y USD\$ 110 por unidad, lo cual afecta la sostenibilidad financiera para los países de medianos o de bajos ingresos (1). Además, estos costos aumentarán cuando se estandarice el PRT para GR y sea aprobado por los entes gubernamentales de cada país. La solución a este dilema podría darse en la medida que PRT pueda aplicarse en WB, al reducirla a una sola intervención en el producto base, lo cual reduciría su costo y aumentaría la accesibilidad para las áreas de escasos recursos.

Teniendo en cuenta el contexto de sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios de sangre, en la mayoría de los estados con bajos a medianos ingresos, la seguridad de los componentes sanguíneos se basa en el diferimiento de los donantes en riesgo, tamizaje serológico con métodos para detección indirecta a través de anticuerpos para anti-VIH-1/2, anti-VHC o directa para HBsAg; así como detección de anticuerpos treponémicos para sífilis, entre otros microorganismos. Dependiendo de la situación de cada país y del perfil epidemiológico, el costo del procesamiento de la WB puede variar entre ellos; por ejemplo un análisis de costos de preparación de componentes en el continente africano se ha estimado entre USD \$ 18 en Ghana y hasta USD\$ 118 en Zimbabue (1,27,32).

Por tanto, para ampliar este último aspecto dentro del análisis en la sostenibilidad de los sistemas de sangre (los cuales son influenciados por múltiples factores), tenemos el incremento de los costos debido al tamizaje de un número creciente de agentes infecciosos tales como Virus Linfotrópico de células T Humanas I/II (en inglés, HTLV-I/II), anticuerpos anti-CMV y el tamizaje con NAT para VIH-1/2, VHC y VHB. Sin embargo, este último es más costo eficiente en las zonas de alta prevalencia del VIH en Sudáfrica y Namibia, según la experiencia descrita en el continente africano (27). Por consiguiente, la tamización analítica de los donantes para más microorganismos va limitando en algunos países los recursos económicos disponibles para otros aspectos de calidad en la preparación de componentes, como la implementación del cultivo bacteriano universal (1). Esta situación se refleja en países africanos, del centro de Asia y algunos países latinoamericanos, en donde el costo varía de USD\$ 50 a USD\$ 60 por donante,

cuando se adicionan marcadores en el tamizaje serológico; por otro lado, algunos países tropicales no cuentan con tamizaje serológico IVD en áreas endémicas o de alta prevalencia para algunos virus emergentes tales como como los virus DEN, CHKV, ZKV y VNO, los cuales requerirán un tamizaje molecular (1). Por otra parte, las pruebas de tamizaje rutinario de malaria con gota gruesa o con pruebas rápidas de antígeno no se implementan en áreas endémicas debido al bajo rendimiento y eficiencia; por tanto, si se implementara la detección genómica altamente sensible y probablemente efectiva, su impacto en el suministro de sangre afectaría de forma importante los inventarios disponibles debido al impacto en la incineración de unidades. Basado en los argumentos anteriores, el uso de PRT en productos preparados a partir de WB podría disminuir considerablemente el riesgo de ITT para potenciales agentes infecciosos. Esta experiencia se ha ido adquiriendo en los países de África subsahariana, en donde está en proceso de estandarización en WB (1). Finalmente, en estos países africanos en donde se está realizando el proceso de validación, el costo de WB PRT oscila entre USD\$ 20 y USD\$30, lo cual podría ser asequible en la mayoría de los países con mediano a bajos ingresos, al tiempo que proporciona un gran salto de seguridad en las áreas donde más se necesita (26).

Comentarios finales

El uso racional de PRT es una medida de seguridad transfusional, el cual es viable para los países latinoamericanos. Sin embargo, el PRT es complementario a las otras barreras de seguridad y debe contar con indicaciones claras para evitar perder la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios de abastecimiento de sangre. Por lo cual es importante continuar con la culturización del altruismo, habitualidad y adecuados estilos de vida en países con porcentajes bajos de habitualidad y altos índices de donación por primera vez, así como de diferimiento. La segunda actividad es la información al donante que cuando se está con una situación de riesgo para ITT, la mejor medida es no donar. En países tropicales de alta circulación de virus emergentes, se aconseja el diferimiento temporal cuando se presentan picos epidémicos y no endémicos, sin afectar el abastecimiento.

Además, cuando se presenta este riesgo de desabastecimiento en la disponibilidad de componentes sanguíneos es posible el uso de PRT en WB; por ejemplo, en países con de alta endemicidad para Malaria como en el continente africano puede ser una alternativa para mantener adecuados inventarios y disponibilidad de componentes (23,26).

Por lo tanto, el diferimiento de donantes con alto riesgo de ITT y el tamizaje serológico para infecciones de importancia en salud pública, son barreras básicas que por ahora son costo efectivas. Otras barreras como la leucorreducción de componentes es importante para pacientes con expectativas transfusionales y RAT tipo febriles no hemolíticas. Con relación a las pruebas NAT, es importante en la disminución de la ventana inmunológica para VIH, VHB y VHC; así como una prueba complementaria para el tamizaje serológico, dado que es crítico para cada sistema sanitario identificar los portadores y los infectados subclínicos, porque son unos donantes potenciales de alto riesgo que deben excluirse o diferirse en el menor tiempo posible para disminuir al mínimo el riesgo de ITT en receptores.

Finalmente, el uso PRT es una barrera de seguridad valiosa para receptores con alta expectativa transfusional que pueden estar expuestos a un riesgo relativo mayor a refractariedad plaquetaria o TA-GVHD, riesgo con alto impacto de morbilidad y mortalidad. La PRT es una alternativa cuando no se cuente con disponibilidad de inventarios con componentes irradiados; así como en el inicio de la endemicidad o pico epidemiológico inicial para agentes emergentes con alta morbilidad o mortalidad, que generen pánico en la población general al uso de hemocomponentes.

Referencias

1. Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfus Med.* 2017;27(5):320–6.
2. Yonemura S, Doane S, Keil S, Goodrich R, Pidcoke H, Cardoso M. Improving the safety of whole blood-derived transfusion products with a

riboflavinbased pathogen reduction technology. *Blood Transfus.* 2017;15(4):357–64.

3. Bah A, Cardoso M, Seghatchian J, Goodrich RP. Reflections on the dynamics of bacterial and viral contamination of blood components and the levels of efficacy for pathogen inactivation processes. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(5):683–8.
4. Marschner S, Goodrich R. Pathogen reduction technology treatment of platelets, plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemotherapy.* 2011;38(1):8–18.
5. Mexico D, Rojo J, Picker SM, García García JJ, Gathof BS. Inactivación de patógenos en productos sanguíneos. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006;69(69):99–107.
6. Kaiser-Guignard J, Canellini G, Lion N, Abonnenc M, Osselaer JC, Tissot JD. The clinical and biological impact of new pathogen inactivation technologies on platelet concentrates. *Blood Rev [Internet].* 2014;28(6):235–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.07.005>
7. FDA. Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion. Rockville, MD; 2018. (Center for Biologics Evaluation and Research).
8. Jutzi M, Mansouri Taleghani B, Rueesch M, Amsler L, Buser A. Nationwide Implementation of Pathogen Inactivation for All Platelet Concentrates in Switzerland. *Transfus Med Hemother.* 2018;45:151–6.
9. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS GJ. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2003;575–589.
10. Lj E, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Sj S, et al. Pathogen-

reduced platelets for the prevention of bleeding (Review). 2017;(7).

11. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C. Europe PMC Funders Group Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. 2018;
12. Estcourt LJ, Malouf R, Murphy MF. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding in people of any age. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):571–2.
13. Levi JE. Emerging infectious agents and blood safety in Latin America. *Front Med.* 2018;5(MAR):1–5.
14. Bct T. Clinically Relevant Levels of Bacterial Inactivation By Pathogen Reduction Technology in Platelet Concentrates. 2018;
15. Mundt JM, Rouse L, Van Den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and Biological Mechanisms of Pathogen Reduction Technologies. *Photochem Photobiol.* 2014;90(5):957–64.
16. FDA. Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion. Rockville, MD; 2016. (Center for Biologics Evaluation and Research).
17. FDA. Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion [Internet]. Washington D.C, US; 2019. (Guidance for Industry). Available from: <https://www.fda.gov/media/123448/download>
18. FDA. Pathogen Reduction Technologies (PRT) for Blood Safety. Silver Spring, Maryland; 2018. (Public Workshop). Report No.: Thursday, November 29th 2018.
19. Yonemura S, Doane S, Keil S, Goodrich R, Pidcoke H, Cardoso M. Improving the safety of whole blood-derived transfusion products with a riboflavinbased pathogen reduction technology. *Blood Transfus.* 2017;15(4):357–64.

20. Devine D V., Schubert P. Pathogen Inactivation Technologies: The Advent of Pathogen-Reduced Blood Components to Reduce Blood Safety Risk. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2016;30(3):609–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.005>
21. Lion N. Validation plan of the Intercept process for pathogen inactivation in plasma units in Switzerland. Geneva, Switzerland; 2012. (Working Paper).
22. Reikvam H, Marschner S, Apelseh TO, Goodrich R, Hervig T. The Mirasol® Pathogen Reduction Technology system and quality of platelets stored in platelet additive solution. *Blood Transfus.* 2010;8(3):186–92.
23. Henschler R, Seifried E, Mufti N. Development of the S-303 Pathogen Inactivation Technology for Red Blood Cell Concentrates. *Transfus Med Hemotherapy.* 2011;38(1):33–42.
24. Cognasse F, Osselaer J-C, Payrat JM, Chavarin P, Corash L, Garraud O. Release of immune modulation factors from platelet concentrates during storage after photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion.* 2008 May;48(5):809–13.
25. Inzunza Cazares S, Jiménez Ramírez JV. The characteristics of college students' statistical reasoning on hypothesis testing. *Rev Latinoam Investig en Matemática Educ.* 2013;16(2):179–211.
26. Owusu-Ofori S, Kusi J, Owusu-Ofori A, Freimanis G, Olver C, Martinez CR, et al. Treatment of whole blood with riboflavin and uv light: Impact on malaria parasite viability and whole blood storage. *Shock.* 2015;44(5):33–8.
27. Allain JP, Owusu-Ofori A. Effect of plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusio-transmitted malaria in endemic regions: the African investigation of Mirasol System (AIMS) randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;(387):1753–61.
28. Corash L, Benjamin RJ. The role of hemovigilance and postmarketing studies when introducing innovation into transfusion medicine practice: the

amotosalen-ultraviolet a pathogen reduction treatment model. *Transfusion*. 2016;56(Supplement 1):s29–38.

29. Kleinman S. Pathogen inactivation: Emerging indications. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(6):547–53.
30. Butler C, Doree C, Lj E, Trivella M, Hopewell S, Sj B, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding (Review). 2013;(3).
31. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul;(7):1–120.
32. Seghatchian J, de Sousa G. Pathogen-reduction systems for blood components: The current position and future trends. *Transfus Apher Sci*. 2006;35(3):189–96.