

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Líneas de desarrollo en Medicina Transfusional

Dr. Jaime Pereira Garcés
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Hematología-Oncología
Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos

La terapia con componentes de la sangre se implantó, desarrolló y consolidó en la década de los '70. En los años '80 la Medicina Transfusional experimentó cambios profundos impulsados por fuerzas económicas, sociales y por el rápido desarrollo tecnológico y científico. En este capítulo se revisarán aspectos de la Medicina Transfusional que tendrán impacto en el futuro cercano. Ya que las predicciones corren el riesgo de no cumplirse, se presentarán sólo aquellos factores que ya han demostrado vigencia o al menos una expectativa razonable de ser pronto una realidad.

CENTRO REGIONAL DE SANGRE

En Chile no se puede hablar del desarrollo de la Medicina Transfusional sin poner en discusión el tema de la centralización en la recolección y distribución de la sangre y componentes. En nuestro país los bancos de sangre son responsables de múltiples funciones; además de ser un servicio de transfusiones, deben realizar las funciones de Banco de Sangre (reclutamiento, selección y estudio de los donantes), preparación de hemoderivados, almacenamiento de la sangre y componentes, intercambio con otros centros, así como de notificar y entrevistar a los donantes infectados. Es obvio que la realización de este gran número de funciones tan diversas y de complejidad creciente se hará insostenible en el futuro. Es por esta razón que desde hace más de 10 años se está proponiendo la creación en Chile de centros regionales de sangre, similares a los que han funcionado exitosamente en numerosos países.

La creación de bancos de sangre regionales, que serían responsables del reclutamiento de los donantes, estudio, procesamiento y distribución de la sangre y componentes, es la mejor opción para responder a la demanda creciente por parte de la comunidad médica de sangre suficiente y segura.

El cambio en la organización actual de los bancos de sangre por centros regionales tiene numerosas ventajas, entre las que destacan:

- promoción de la donación voluntaria, no remunerada ni de reposición;
- disponibilidad de gran número de donantes tipificados;
- control de calidad sistemático con buena relación costo/beneficio;
- calidad uniforme de los productos sanguíneos;
- optimización en el aprovechamiento de los recursos (humanos y materiales);
- producción de reactivos, con el consiguiente ahorro de divisas para el país.

De la discusión anterior resulta obvio que el desarrollo de la Medicina Transfusional en Chile debería contemplar la centralización de los bancos de sangre, como opción para enfrentar las dificultades crecientes en la obtención y procesamiento de la sangre.

NUEVOS PRODUCTOS Y TECNOLOGIAS

En la Tabla 1 se enumeran algunos de los factores que probablemente tendrán impacto en la Medicina Transfusional del futuro. A continuación se analizarán aquellos más importantes o de mayor probabilidad de uso en nuestro medio.

TABLA 1

NUEVOS PRODUCTOS Y TECNOLOGIAS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

1. Sustitutos de los glóbulos rojos
 - Perfluoroquímicos
 - Hemoglobina microencapsulada
 - Soluciones de hemoglobina modificada
2. Producción de glóbulos rojos en cultivo
3. Producción y uso de los factores de crecimiento
4. Producción de proteínas plasmáticas por tecnología de ADN recombinante
5. Inactivación viral de los componentes de la sangre
6. Anticuerpos monoclonales como reactivos
7. Pesquisa de infecciones latentes en donantes por tecnología del ADN.
8. Transfusión de células troncales periféricas
9. Inmunoterapia adoptiva

Sustitutos de los glóbulos rojos

La mayoría de los problemas inherentes a la transfusión de sangre y glóbulos rojos (almacenamiento limitado, antigenicidad, transmisión de enfermedades infecciosas), podrían resolverse si se dispu-

siera de una sustancia capaz de captar oxígeno a nivel de los pulmones y de entregarlo en los tejidos.

Una sustancia capaz de sustituir a los glóbulos rojos debe ser capaz de captar y entregar oxígeno según necesidad; debería ser inmunológicamente inerte, isotónica con la sangre y segura. La mayor parte de los estudios sobre sustitutos de los glóbulos rojos se han realizado en animales de experimentación, con muy escasos datos acerca de su uso en humanos. Es probable que se necesite todavía un largo proceso de prueba antes de su introducción para uso clínico. Hasta el momento se han desarrollado tres sustancias que podrían llenar los requerimientos mencionados:

Soluciones de hemoglobina modificada. Las soluciones de hemoglobina tienen dos problemas que deben ser solucionados para que puedan ser empleadas como sustituto de la sangre. Por una parte, pierden 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG), que es esencial para bajar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Además, la molécula de hemoglobina, por su pequeño tamaño, escapa fácilmente por el riñón. En los últimos años, se han hecho progresos alentadores reemplazando el 2-3 DPG por piridoxina 5- fosfato y polimerizando la hemoglobina para aumentar su tamaño.

Hemoglobina microencapsulada. Como alternativa a la polimerización de la hemoglobina, se ha probado su incorporación a membranas lipídicas. Este proceso evita el escape a través del glomérulo y mantiene su afinidad por el oxígeno. Su vida media es similar a la solución de hemoglobina modificada (20 horas).

Perfluoroquímicos. Son compuestos insolubles en agua que disuelven el oxígeno. Cuando están formando una emulsión son capaces de transportar oxígeno y liberarlo donde existe una baja tensión (por ejemplo, en los tejidos). Estos compuestos se han usado en muy pocos pacientes y no hay datos de su toxicidad a largo plazo.

Factores de crecimiento

En los últimos años ha sido posible identificar varias sustancias, conocidas colectivamente como factores de crecimiento hematopoyético, que actúan como hormonas, controlando la diferenciación y maduración de las células troncales hacia glóbulos rojos, linfocitos o granulocitos, así como su liberación desde la médula ósea. Estas hormonas están siendo producidas por la tecnología de ADN recombinante para uso clínico. Una de estas sustancias es la eritropoyetina, la cual se utiliza actualmente para estimular la eritropoyesis en algunos pacientes con anemia.

Los factores de crecimiento, factor estimulador de las colonias granulocito-monocito (GM-CSF) y el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), están siendo utilizados para estimular la producción de granulocitos en diversas situaciones clínicas. Su espectro potencial de uso es muy grande, ya que se podrían emplear en pacientes leucopénicos por quimioterapia del cáncer, en trasplante de médula ósea, en pacientes inmunodeprimidos infectados, etcétera.

Otro uso de estas hemopoyetinas lo constituye su capacidad de generación de células sanguíneas *in vitro*. Por ejemplo, G-CSF y GM-CSF se pueden usar para generar células mieloides inmaduras en el laboratorio, que al ser transfundidas pueden reducir el periodo de neutropenia en pacientes en quimioterapia.

Producción de proteínas plasmáticas por ADN recombinante

La producción de proteínas plasmáticas recombinantes para uso

clínico ha encontrado grados muy distintos de dificultad en su elaboración. Por ejemplo, aun cuando la albúmina es una proteína muy simple, se utiliza en cantidades de varios gramos para cada paciente, lo que hace necesario sistemas capaces de producir grandes cantidades de esta proteína. Desde el punto de vista de la terapia transfusional, una de las proteínas con mayor potencia, ha resultado ser el factor VIII recombinante, el cual está indicado exclusivamente para el tratamiento o prevención del sangramiento en la deficiencia de factor VIII. Esto significa que sobre el 95% de su uso está destinado a hombres con hemofilia A moderada o grave. El factor VIII recombinante se encuentra en este momento en la etapa de ensayos clínicos, que se desarrollan simultáneamente en centros de varios países.

Otras proteínas plasmáticas que se han producido por la tecnología del ADN recombinante son factor IX, factor VII (actualmente en ensayos clínicos), albúmina (no existen estudios clínicos), proteína C y proteína S.

Actualmente, gran parte de los esfuerzos de recolección de sangre están motivados por la necesidad de producir factor VIII y albúmina, que son los dos productos que mueven la industria del fraccionamiento de plasma. La producción exitosa de factor VIII y albúmina cambiará radicalmente la política de fraccionamiento del plasma, probablemente en forma lenta en los próximos 5-10 años. Ya que actualmente todos los factores de la coagulación y proteínas anticoagulantes se pueden fabricar por técnicas de recombinación, el plasma fresco congelado o crioprecipitado podría ser reemplazado en el futuro por el uso de las proteínas específicas.

Inactivación viral de los componentes sanguíneos

La seguridad de una transfusión se basa en tres principios: 1) cuidadosa selección de los donantes, 2) estudio microbiológico de la sangre y 3) métodos de fraccionamiento que incluyan pasos para remover o inactivar los virus.

En los últimos años se ha observado un desarrollo impresionante en la producción de componentes plasmáticos con inactivación de virus. Estos avances se han traducido en el desarrollo de métodos que han resultado muy eficaces en estudios experimentales, ensayos clínicos y uso clínico de rutina. Sin embargo, aún queda mucho por hacer en relación a la inactivación viral, especialmente de componentes celulares.

Según un acuerdo reciente, la inactivación viral se expresa matemáticamente como el logaritmo de la razón entre la carga inicial presente en un producto sanguíneo y la carga final después de cualquier método de purificación o inactivación. Para lograr una reducción se dispone actualmente de métodos de inactivación por calor y por mezclas de solvente/detergente. Estas técnicas están dirigidas fundamentalmente a la inactivación de virus en plasma y sus derivados. Para la reducción viral en compuestos celulares (glóbulos rojos, plaquetas) los métodos están en desarrollo y son esencialmente de tipo fotoquímico.

Anticuerpos monoclonales como reactivos

El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales por Köhler y Milstein, hizo posible su aplicación a la producción de reactivos para la tipificación de células sanguíneas. Hasta ese momento los antiseros para la clasificación sanguínea se obtenían de donadores voluntarios inmunizados con sustancias grupo-específicas o incluso con glóbulos rojos. Los anticuerpos monoclonales han ido desplazando a los reactivos clásicos por las siguientes razones:

1. La calidad de los reactivos es superior a la de los convencionales.
2. La producción en gran escala se encuentra garantizada.
3. Uniformidad lote a lote de los antisueros.
4. Se reducen los costos de producción.
5. Libres de anticuerpos contaminantes.
6. Eliminación de la inmunización a voluntarios.

Aunque todavía se utilizan algunos reactivos de origen humano, el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra prácticamente todos los antígenos significativos de los glóbulos rojos hace vislumbrar que dentro de poco serán reemplazados por estos nuevos reactivos.

Pesquisa de agentes infecciosos por tecnología de ADN

La reacción de polimerasa en cadena (PCR) es un método para la replicación de ADN específico para una secuencia de amplificación. Sus ventajas principales son su sensibilidad y requerimiento de muy escasa muestra.

En la Medicina Transfusional actual continúa siendo motivo de preocupación la potencial transmisión de agentes infecciosos, a pesar de la selección de los donantes y de las pruebas microbiológicas a que se somete la sangre. La técnica de PCR podría ser de utilidad en la pesquisa de casi todas las enfermedades transmitidas por la transfusión.

La técnica de PCR ha sido utilizada para pesquisar el virus de la inmunodeficiencia humana en donantes seronegativos de riesgo y para la resolución de pruebas de Western Blot indeterminadas. También se ha usado PCR para la detección de otros virus transmi-

tidos por la transfusión, como HTLV-1 y 2 y el virus de la hepatitis C. En este último caso, a pesar de no usarse en forma rutinaria, la técnica de PCR predice mejor la infectividad que la pesquisa serológica. La infectividad de los donantes seropositivos para CMV ha sido cuestionada y es probable que la utilización de PCR pueda resolver esta situación. En cuanto a la enfermedad de Chagas, se ha podido detectar material genético del *Trypanosoma cruzi* mediante PCR, pero no hay información con respecto a su uso para pesquisar y determinar infectividad en los donantes de sangre.

Transfusión de células troncales periféricas

Se sabe que las células troncales hematopoyéticas presentes en la médula ósea circulan en la sangre periférica, aunque en número reducido. Estas células troncales pueden ser obtenidas de la sangre periférica utilizando instrumentos de aféresis y técnicas de uso habitual en los bancos de sangre. Empleando este procedimiento de recolección de células troncales, ya se han realizado trasplantes autólogos. De esta forma, parece factible que en un futuro cercano se pueda preparar en el banco de sangre un concentrado de células para transfusión, que tengan efecto sobre la reconstitución hematopoyética.

Inmunoterapia adoptiva

El concepto de inmunoterapia adoptiva se refiere al tratamiento de una enfermedad mediante la transfusión de linfocitos que han sido estimulados con IL-2, para inducirles actividad antitumoral. Los linfocitos se recolectan por un procedimiento de aféresis, una técnica estándar de banco de sangre, y cultivados en el laboratorio para aumentar su número y activar sus efectos antitumorales.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Golde DW, Swisher SN, Petz LD. Predicting the future in transfusion medicine. En Petz LD, Swisher SN (eds.). *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. Churchill Livingstone, New York, 1989, págs. 765-773.
2. Voak D. Monoclonal antibodies as blood grouping reagents. *Baillieres Clin Haematol* 1990; 3:219-242.
3. Odling-Smee W. Red cell substitutes. *Br Med J* 1990; 300:57-59.
4. Allen KA, Brooks Jackson J. New testing approaches in transfusion medicine. *Clin Lab Med* 1992; 12:759-770.
5. McCullough J. A new generation of blood components. *Transfusion* 1992; 32:299-301.
6. Suomela H. Inactivation of viruses in blood and plasma products. *Transfus Med Rev* 1993; 7:42-57.