

Avances y futuro de los servicios de sangre

ARMANDO CORTÉS BUELVAS; M.D.

PATÓLOGO CLÍNICO. ESPECIALISTA EN GERENCIA Y MERCADEO ESTRATEGICO

PROFESOR TITULAR y JEFE DEL DPTO DE PATOLOGÍA ESCUELA DE MEDICINA – UNIVERSIDAD DEL VALLE

VICEPRESIDENTE ACOBASMET

EXPRESIDENTE DE GCIAMT

DIRECTOR DEL REGISTRO POBLACIONAL DE CANCER DE CALI

Transfusión hoy día

Hemoterapia, terapia celular y terapia génica

Mejor pronóstico neoplasias hematológicas, no hematológicas, hemoglobinopatías y trastornos de la coagulación

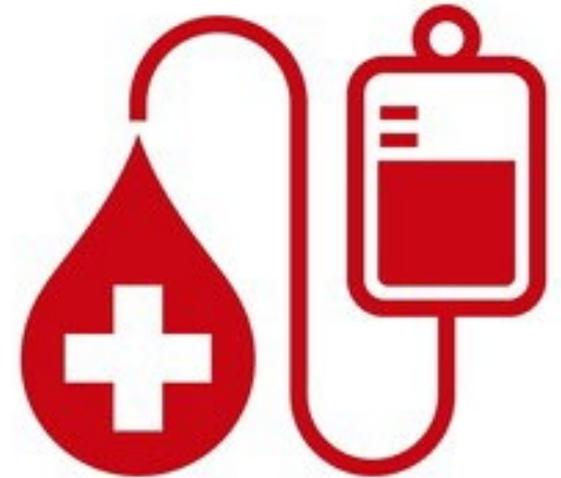
Utilizadas por intensivistas, neurólogos, internistas, nefrólogos y muchos más

Trasplante células madre (EIVH) y de riñón incompatible

Emergencia hematológica

Cuidados intensivos (no fármacos e inmunoterapia)

Terapia disruptiva, receptor Ag quimérico células T (CAR-T)



Desafíos en el campo de la transfusión

- (a) Donantes
- (b) Receptores
- (c) Productos
- (d) Buenas prácticas transfusionales
- (e) Ingeniería e innovación
- (f) Capacitación
- (g) Políticas públicas



SUMINISTRO DE SANGRE

Escasez progresiva y tendencia no parece mejorar

- Planes de contingencia para operaciones básicas
- Inventarios comprometidos, especial/ emergencias.
GR Rh negativos
Plasma AB
Plaquetas
- **Esfuerzo integral y consenso clínicos, SS, gestión y ética !GESTIONAR ESCASES!**
 1. Comunicación activa, libre, inequívoca con clínicos
 2. Reevaluación MEDICA, transfusiones NO necesarias
 3. Adherencia prácticas de transfusión conservadoras.



Donación de sangre



Renovación de donantes (envejecidos), atraer y retener donantes jóvenes, voluntarios, con criterios éticos de donación

Más donaciones de células y plasma para fraccionamiento, con seguridad para donantes y criterios éticos de no comercialización

Riesgo de déficit de hierro inducida por donación, anemia posdonación, cambios dietéticos (falta hierro origen animal)

Pacientes

Cambio en perfiles de pacientes, muchos requieren transfusiones repetidas GR y/o plaquetas

Alto riesgo aloinmunización implica compatibilidad precisa

Reclutamiento de donantes con perfiles inmunogenéticos variados

Más esfuerzos en proporcionar información y escuchar a receptores, respetando autonomía para consentimiento



DIFERENCIAS ÉTNICAS ENTRE DONANTES Y RECEPTORES

- **Falta de participación de donantes, de origen minoritario**
- Menos probabilidad de unidades con mayor grado de compatibilidad antigénica, más exposición a aloantígenos
- Más crítico para aloinmunizados

- Las razones multifactoriales
 - Fomentar donaciones en estas poblaciones
 - Considerar temores de estos grupos



Shaz BH, et al. J Natl Med Assoc. 2011;103(4):351–357.
Frye V, et al. Transfusion. 2014;54(12):3061–3067.

Lo que impulsa la aloinmunización es una mayor exposición a las transfusiones a lo largo del tiempo

Métodos de transfusión conservadores

Administrar unidades fenotípicamente compatibles/similares

Algunos proponen unidades genotípicamente compatibles (discernir polimorfismos antigénicos)



Yawn BP, et al. JAMA. 2014;312(10):1033–1048.

Zheng Y, et al. Transfus Med. 2016;26(3):225–230..

Leisch M, et al. Leuk Res. 2017;59:12–19.

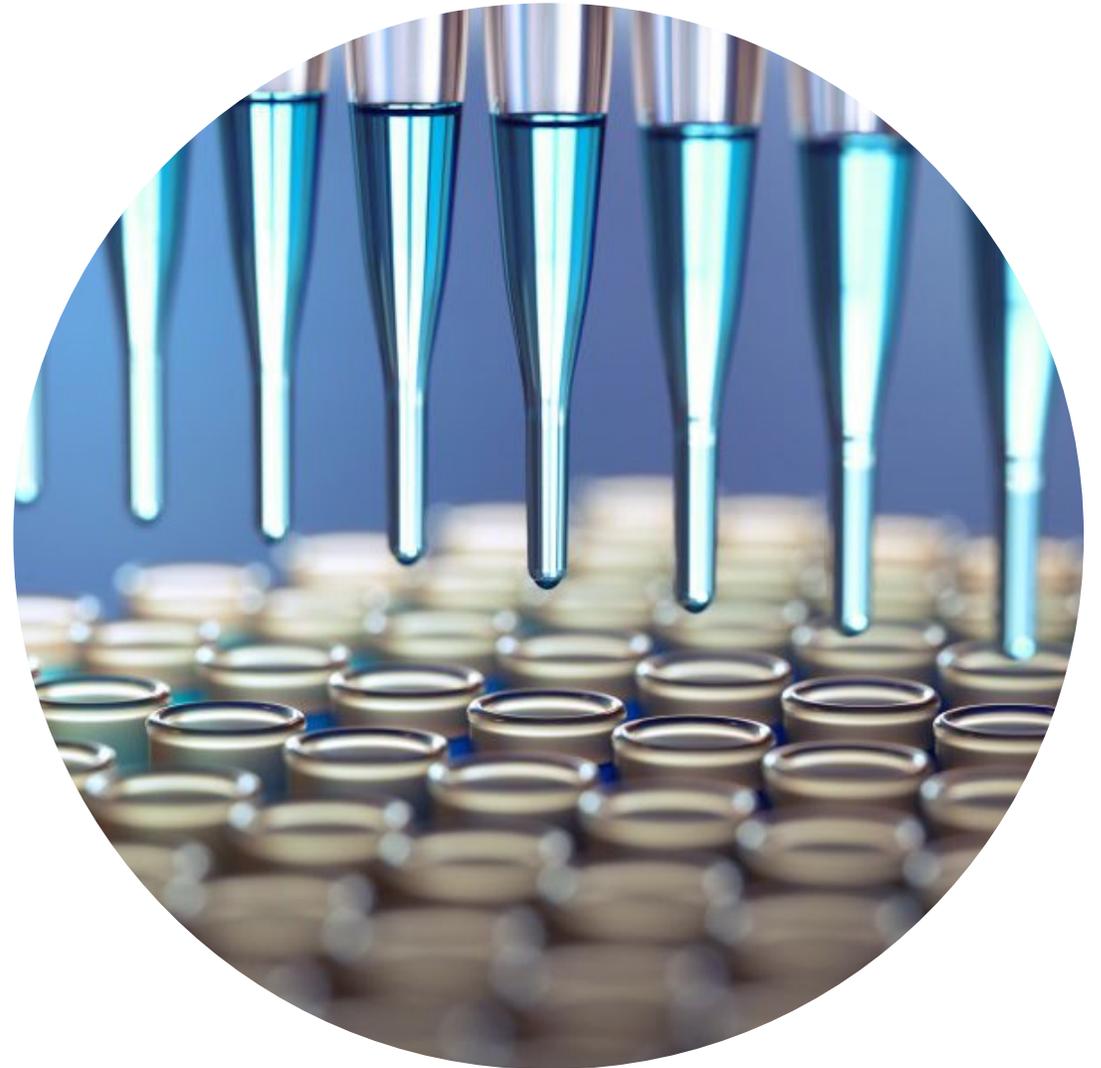
Estcourt LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD003146.

Casas J, et al. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1388–1393.

NUEVOS ENFOQUES PRUEBAS INMUNOHEMATOLOGIA

- Metodologías más precisas y resultados rápidos.
 - Plataformas automatizadas
 - Mejora identifican los anticuerpos
1. Reducción significativa en tiempos de respuesta para detectar aloanticuerpos
 2. Asignación rápida de unidades compatibles para pacientes
- Pruebas cromogénicas, detectan ABO y hasta cinco antígenos Rhesus, en 30 s
 - Análisis muestras de plasma sin centrifugación, reduce tiempo para una prueba ABO y Rh
 - Pruebas RhD discordantes, realizar pruebas genotípicas para determinar expresión baja Ag D (D débil) Preservar unidades a pacientes verdaderamente D-negativos

Zhang H, Qiu X, Zou Y, et al. *Sci Transl Med*. 2017;9(381).
Sandler SG, et al. *Transfusion*. 2015;55(3):680–689.



Productos

Productos adaptados a situaciones clínicas, ej transfusión masiva en choque

Sangre total rica en plaquetas y leucoreducida

Plasma terapéutico directo, formas universales, reducidos anti-A y -B, descongeladas, reducidas en patógenos, estabilizadas a temperatura ambiente, etc.

Proceso leucocitos para transfusión de granulocitos, reconsiderar indicaciones



VIDA ÚTIL DE LAS UNIDADES DE PLAQUETAS

- **Problema:** muchas plaquetas descartadas por vencimiento y pérdidas financieras
- **Propósito:**
- Extensión de la vida útil de las plaquetas de 5 a 7 días.
- **Consideraciones**
- Riesgo de crecimiento bacteriano
- **Factibilidad**
- Disminución cuantitativa en recuperación y función de las plaquetas
- Minimizar el riesgo de contaminación y contar con sistemas que puedan detectarla
- **FDA:** pruebas adicionales (cultivos), el día 4 o 5



Hay SN et al. J Clin Apher. 2007;22(5):283–286.
Hong H, et al. PLoS One. 2014;9(1):e85465.
Dumont LJ, et al. Transfusion. 2002;42(7): 847–854.
Hong H, et al. Blood. 2016;127(4):496–502..

Reducción de patógenos

Lejos de ser universal

Disminuye carga infección transmitidas por sangre

Costosa y conduce pérdida de producto activo (riesgo-beneficio)

Mejoras para minimizar lesión por almacenamiento

Nueva distribución de patógenos (clima), altera valor para introducirlas

Sistema INTERCEPT™ Blood System, aprobada para reducir posible contaminación en plaquetas



Metanálisis, plaquetas tan seguras como las convencionales, pero incrementos de recuento más bajos y mayor necesidad de Tx y un mayor riesgo de sangrado sin poner en peligro la vida

Es probable que plaquetas de 7 días se conviertan en una realidad

Thomson MC, Stanberry LR. N Engl J Med 2022;387:1969–78
US Food and Drug Administration. 2016. <http://www.fda.gov/>.
Knutson F, et al. Vox Sang. 2015;109(4):343–352
Vamvakas EC. Vox Sang. 2012;102(4):302–316.
Butler C, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(3): CD009072.

Unidades de eritrocitos nuevas versus unidades antiguas

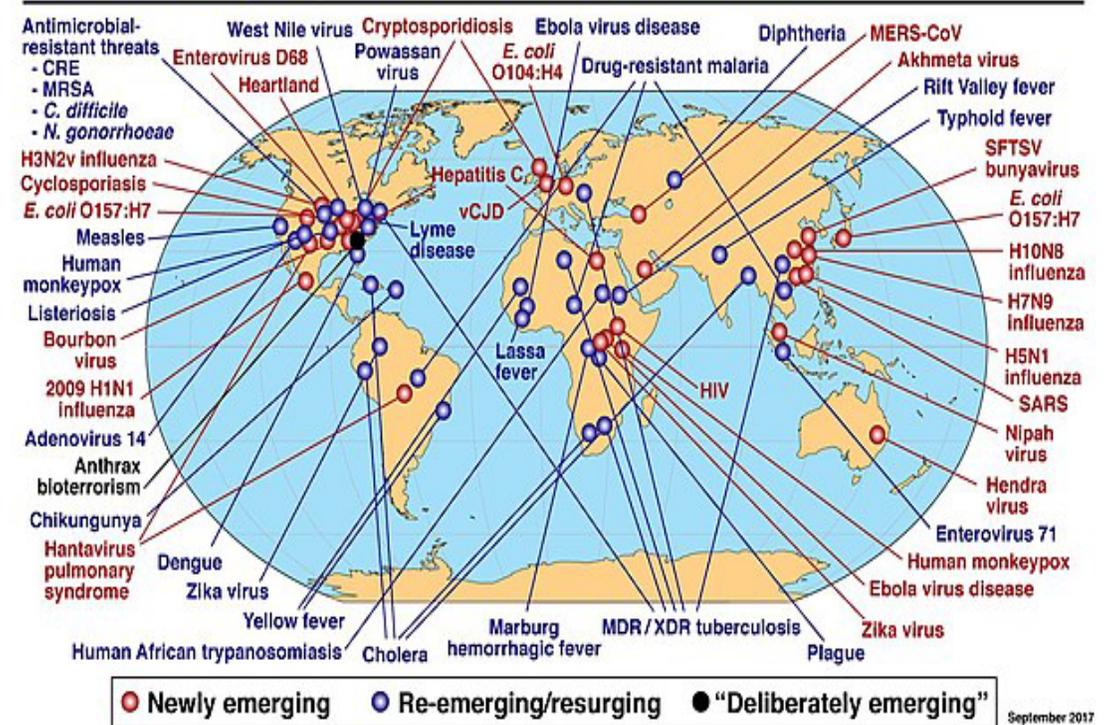
- La edad y la frescura de productos sanguíneos (más debate que consenso), limitar lesión por almacenamiento y aumentar supervivencia de GR
- Los metanálisis que comparan unidades de eritrocitos más recientes versus más antiguas indican no parece haber diferencias en los resultados de los paciente, aun en bebés prematuros o con bajo peso al nacer, el uso de sangre de más de 7 días
- Complica hacer coincidir parámetros inmunogenéticos entre donantes y receptores y mantener inventario adecuado



Chai-Adisaksopha C, et al. Vox Sang. 2017;112(3):268–278.
Alexander PE, et al. Blood. 2016;127(4):400–410.
Remy KE, et al. Vox Sang. 2016;111(1):43–54
Fergusson DA, et al. JAMA. 2012;308(14):1443–1451.
Chassé M, et al. Transfus Med Rev 2016;30:69–80.
Yoshida T, et al. Blood Transfus 2019;17:27–52. .

INFECCIONES EMERGENTES Y SEGURIDAD DE LA SANGRE

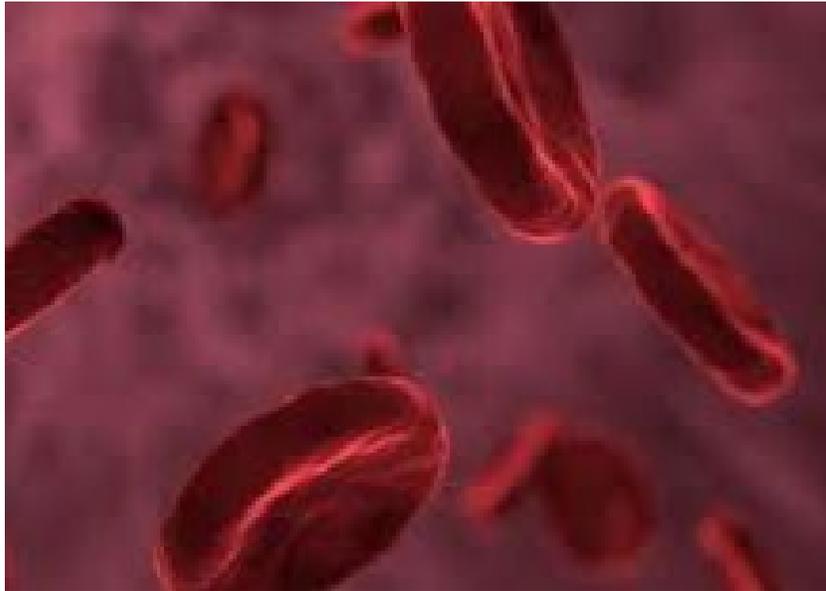
- Componentes sanguíneos más seguros que nunca (VIH, HCV y HVB)
 1. Metodología de prueba actual
 2. Evaluaciones exhaustivas de los donantes
 3. Donación voluntaria y habitual
- Siempre existe una remota posibilidad de transmisión
 1. Largos períodos de incubación asintomática
 2. Nuevos agentes infecciosos
- Últimas décadas,: VIH, VNO, Chikungunya y Zika (ZIKV), goleada de preocupación



Continúa el desarrollo de pruebas

DESARROLLO DE CÉLULAS SANGUÍNEAS IN VITRO/EX VIVO

Ingeniería molecular y celular



- Manipular y reprogramar células progenitoras hematopoyéticas para generar eritrocitos maduros diseñarlos para evitar expresión de un antígeno.
- Suministro constante de células libres de contaminación bacteriana y agentes infecciosos.
- Vectores lentivirales, insertar o silenciar genes durante la diferenciación de células madre
- Atenuar sobreexpresión Ags de GR (Ags Kidd) o silenciar expresión alterando regiones codifica.
 - a. Sobreexpresión Ags Kidd para detectar Acs evanescentes
 - b. Carecen de Ags Kidd como apoyo a transfusiones.

- Células madre de la sangre del cordón umbilical y otras fuentes tisulares de células madre, como fibroblastos y células mesenquimales, para generar glóbulos rojos
- Dificultades para fabricar glóbulos rojos.
 1. Seleccionar o generar un conjunto amplio de células progenitoras para provocar el mayor número de combinaciones potenciales de Ags con características fenotípicas deseadas
 2. Dificultades técnicas para generar GR en cantidades suficientes ($2,5 \times 10^{12}$ o más) para que sea logística y financieramente factible

Los glóbulos rojos obtenidos en laboratorio no son fisiológicamente diferentes a los nativos.

Transfusión en modelos animales y humano han indicado supervivencia in vitro comparable a glóbulos rojos nativos sin eventos adversos aparentes



Giarratana MC, et al. Blood. 2011;118(19):5071–5079
Trakarnsanga K, et al. Nat Commun. 2017;8:14750. .
Bagnis C, et al Transfusion. 2009;49(5):967–976.



PLAQUETAS DERIVADAS DE LABORATORIO

- Costosas, con vidas útiles muy cortas y cada vez más difíciles de obtener por disminución de donantes
- Método: generar megacariocitos a partir de células madre pluripotentes con programación directa, diferenciación celular con factores de transcripción + vector lentiviral
- Logro: hasta 2×10^5 megacariocitos por célula madre, hasta convertirse en plaquetas maduras
- Cantidades suficientes, para transfusión
- No muestran diferencias ultraestructurales o morfológicas en comparación con las nativas.
- Responden a trombina, forman microagregados, coágulos estables, se adhieren y forman trombos en los sitios de lesión
- Los megacariocitos obtenidos pueden generar plaquetas in vivo cuando se infunden

Moreau T, et al. Nat Commun. 2016;7:11208.

Machlus KR, et al. J Cell Biol. 2013;201(6):785–796

Lu SJ, et al. Cell Res. 2011;21(3): 530–545

2012;119(8):e45–e56.

Xi J, Zhu H, Liu D, et al. PLoS One. 2013;8(2):e54941

Nishimura S, et al. Blood.

Bertolini F, et al. Blood. 1997;89(8): 2679–2688.

- Manipular células madre o precursores de plaquetas para inducir diferenciación de plaquetas que carecen de Ags específicos, para reducir tasas de aloinmunización, limitar o eliminar refractariedad
- Eliminar gen que codifica β 2-microglobulina, anula la formación del complejo mayor de histocompatibilidad Clase I/HLA
- No afectadas por citotoxicidad celular mediada por anticuerpos HLA ni por linfocitotoxicidad y capaces de sobrevivir y permanecer funcionales in vitro e in vivo.
- Modelos murinos previene refractariedad plaquetaria
- Útiles en trombocitopenia aloinmune neonatal y la púrpura postransfusión



Feng Q, et al. Stem Cell Rep. 2014;3(5):817–831.
Figueiredo C, et al. Transfusion. 2010;50(8): 1690–1701.
Gras C, et al. Hum Gene Ther. 2013;24(12):1018–1028.
Figueiredo C, et al. J Stem Cells. 2014;9(3):149–161.

Practica transfusional

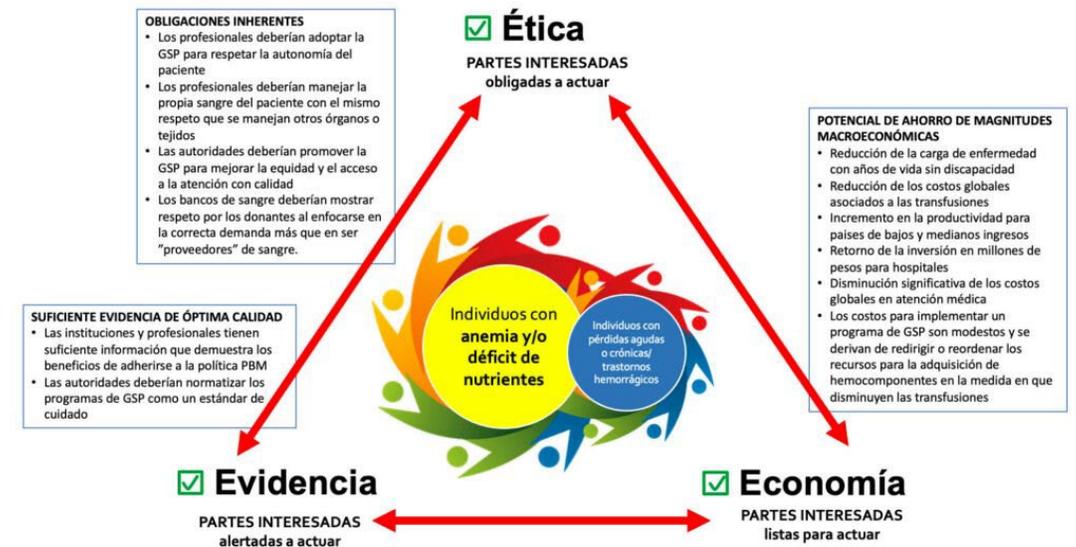


Desarrollo acelerado **Hemovigilancia**, avances manejo de riesgos

Despliegue "**Manejo de la sangre del paciente**", centrado en

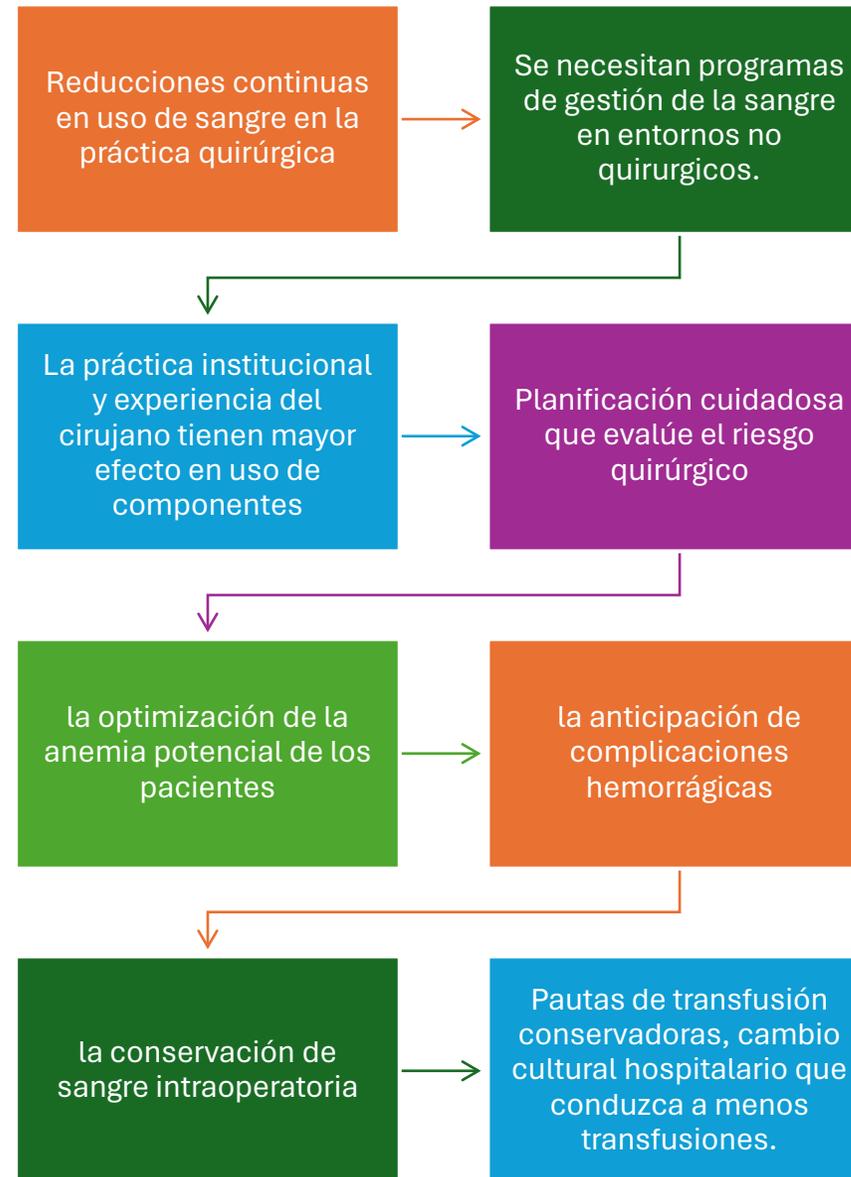
- Anemia previa a procedimiento y su reducción
- Recuperación y reinfusión de sangre intraoperatoria,
- Manejo de la anemia posprocedimiento
- Manejo de la coagulación intra y posprocedimiento
- Análisis de riesgo/beneficio de la transfusión y alternativas.

Gammon RR, et al. J Blood Med 2023;14:595–611.



Gestión de la sangre del paciente

Tinegate H, et al. Transfusion. 2016;56(1): 139–145
Jin R, et al. Ann Thorac Surg. 2013;95(4):1269–1274
Sherman CH, et al. J Clin Anesth. 2012;24(2):155–163

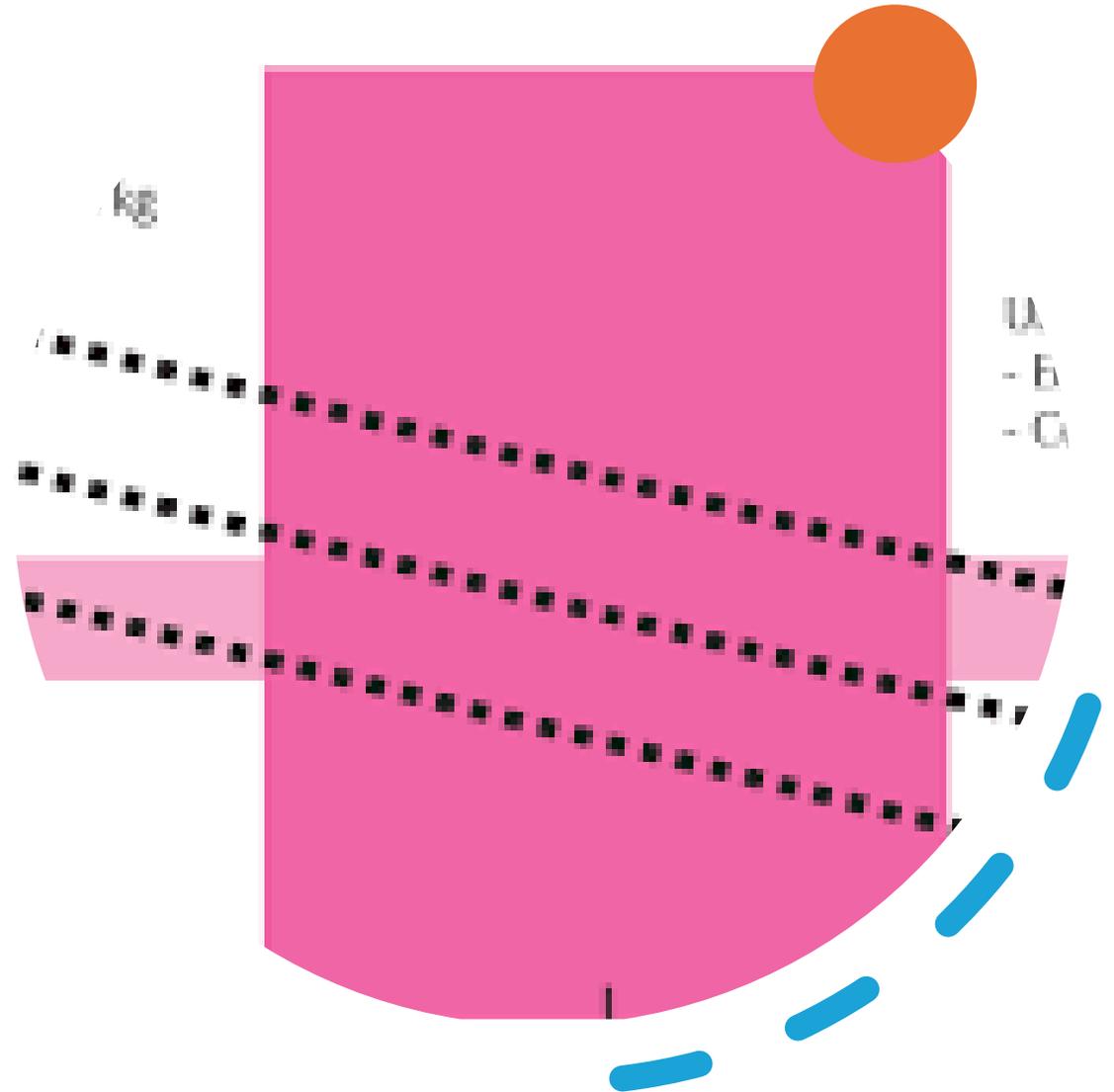


Practica transfusional

"Uso óptimo de la sangre"

Umbral crítico para Hb recuento plaquetas y los criterios de recuperación postransfusión

No consensuados y aun contradictorios



Prácticas de transfusión liberales versus prácticas restrictivas

- Los enfoques de transfusión más restrictivos en bebés prematuros pueden no resultar beneficiosos
- Un uso juicioso y menos ambicioso de componentes sanguíneos conduce a mejores resultados



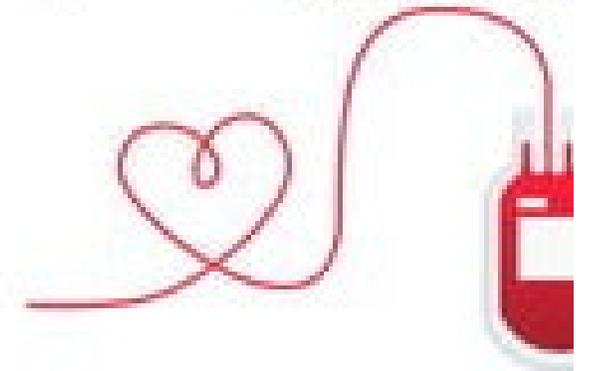
Focus on Your P Not the Transfu

Statements to consider before transfu

- Transfusing blood to a patient who is not bleeding or has a low risk of bleeding is not always necessary.
- Transfusing blood to a patient who is not bleeding or has a low risk of bleeding is not always necessary.
- Transfusing blood to a patient who is not bleeding or has a low risk of bleeding is not always necessary.
- Transfusing blood to a patient who is not bleeding or has a low risk of bleeding is not always necessary.
- Transfusing blood to a patient who is not bleeding or has a low risk of bleeding is not always necessary.

For additional PBM resources
www.pbm.org/PBMresources

Dos no siempre es mejor que uno



Hebert PC, et al. N Engl J Med. 1999;340(6):409–417.

Desborough MJR, et al. Thromb Haemost. 2017;117(5):889–898

Dupuis C, et al. Ann Intensive Care. 2017;7(1):5.

Rygaard SL, et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2017;61(2):166–175.

Hebert PC, et al. Crit Care Med. 2001;29(2):227–234.

Chatterjee S, et al. JAMA Intern Med. 2013;173(2):132–139.

Nikolsky E, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(7):624–632.

Hebert PC, et al. Chest. 2001;119(6):1850–1857.

Bilecen S, et al. Transfusion. 2014;54(3):708–716.

Bell EF, et al. Pediatrics. 2005;115(6):1685–1691.

Big Data e inteligencia artificial

Copilación de cantidad de datos en toda la cadena y su análisis avanzado mejora

- Observación de patrones y tendencias
- Identificación de riesgos
- Predicción de resultados
- Apoyar la investigación y la innovación

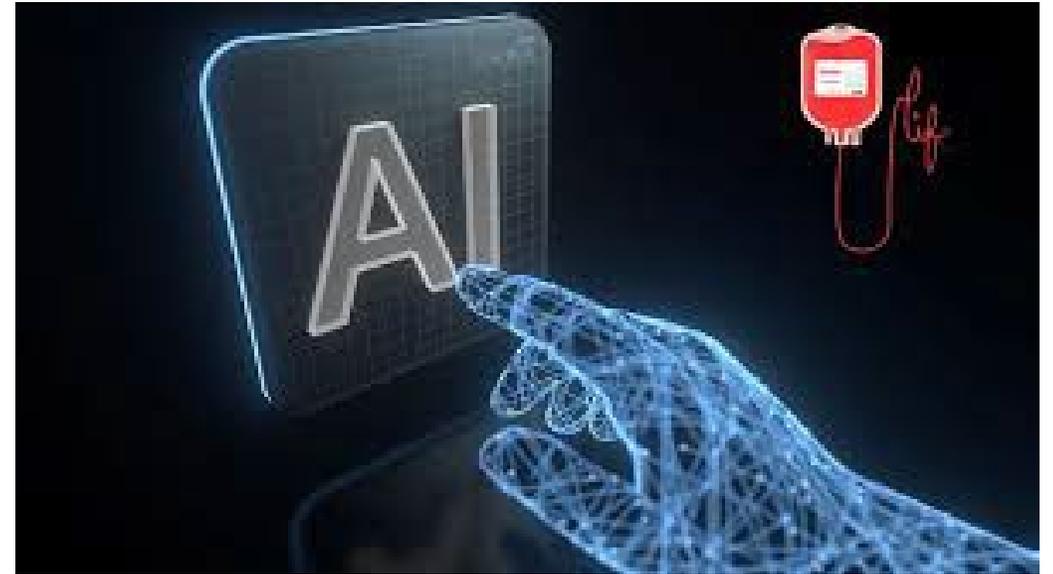
Como resultado:

Mejor proceso de toma de decisiones

Mayor eficiencia

Enfoque más personalizado para donantes y pacientes

Mejora general de calidad y seguridad.



Maynard S, et al. Transfusion 2023 Nov 10. doi:
<https://doi.org/10.1111/trf.17582>

Telemedicina

Utilidad

a) Validación de resultados de pruebas

b) Selección productos sanguíneos adecuados

c) Selección donantes y otras consultas remotas



Educación médica

Obstáculo para desarrollo e innovación de la transfusión

Falta de capacitación de médicos y científicos

Falta de interés por transfusión en educación médica

Sin un esfuerzo real y sostenido de comunidad médica, científica y académica aumenta riesgo de no lograr avances esperados y necesarios



CAMBIO CULTURAL

- Cambiar la forma en que los médicos ven la sangre.
- Práctica médica ligada a las experiencias previas que se transmiten de generación en generación
- Los médicos necesitan volver a capacitarse utilizando la evidencia clínica más actual.
- Requieren años de reeducación para ver ajustes en la práctica

Wallis JP, et al. *Transfus Med.* 2006;16(6):411–417.

Oliver JC, et al. *Transfusion.* 2014;54(10 Pt 2):2617–2624..



Poderees públlicos

La transfusión no tendrá futuro si no hay plena conciencia de la necesidad urgente de apoyo

- a. Facilitar el **acceso de donantes a lugares** de recogida
- b. Encontrar alternativas a donación de sangre **remunerada o de reposición**
- c. **Repatriar extracción de plasma** para fraccionar y limitar riesgos de suministro
- d. Autorizar **más ensayos clínicos** controlados
- e. Ampliar copilación y análisis de eventos transfusionales (beneficios y riesgos)
- f. Fomentar y financiar investigación innovadora
- g. Implementar política ambiciosa de educación y formación



RESUMEN

- Avanzamos hacia una sangre más segura, puede implicar su fabricación desde la etapa de células madre en un entorno de laboratorio
- Surgirán nuevos agentes infecciosos, pero el desarrollo de pruebas de detección adecuadas se está simplificando y seguirá mejorando
- Un suministro de sangre viable es un suministro de sangre diverso, para reducir tasas de aloinmunización en un contexto de exposición limitada a la sangre

Recomendaciones

- Formar médicos con orientación basada en evidencia en contexto de práctica de transfusión conservadora y brindar apoyo a poblaciones específicas de pacientes
- Requiere una estrecha colaboración entre profesionales para adaptarse a un suministro de sangre que es poco probable se expanda.
- Emprender tecnologías y procesos que prioricen la conservación de la sangre
- Los pacientes en el centro de la toma de decisiones clínicas, pero debe considerarse la disponibilidad de componentes sanguíneos