



Sistema de evaluación y prevención de riesgos en el proceso de obtención y manejo de los factores de crecimiento derivados de plaquetas

Palabras clave:

Factores de crecimiento derivados de plaquetas, prevención de errores médicos.

Key words:

Platelet-derived growth factors, medical error prevention.

* Departamento de Ortopedia y Banco de Sangre, Hospital General Naval de Alta Especialidad. México, D.F.

† Transfusion and Regenerative Medicine Consulting, S.C.

Correspondencia:
Eva Delia Calderón Garcidueñas
Hospital General Naval de Alta Especialidad, Banco de Sangre.
Eje 2 Ote tramo H. Escuela Naval Militar Núm. 861. Col. Los Cipreses Del. Coyoacán, México, D.F.
E-mail: evadel@unam.mx

Recibido:
03/07/2014.
Aceptado:
24/07/2014.

Eva Delia Calderón-Garcidueñas,^{*,†} E Gómez-Morales,^{*,†} A Espinosa-Viveros,^{*} JP Ortiz-Calderón,[†] A Radillo-González^{*}

RESUMEN

Las aplicaciones de la terapia celular en general y de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (FCP) en particular, han tenido un aumento significativo en los últimos años. Sin embargo, no existe un protocolo sistematizado que permita uniformar los criterios de obtención y manejo de los FCP y reducir los riesgos. Los objetivos de este trabajo son: 1) proponer un sistema de evaluación y prevención de riesgos en el proceso de obtención y manejo de los FCP, 2) aplicar este sistema en una muestra por conveniencia de pacientes para evaluar la implementación del mismo. **Metodología:** Se analizaron los procesos involucrados en la obtención y manejo de FCP y se identificaron seis puntos en el sistema. Se aplicó el sistema en 188 pacientes. **Resultados:** Los puntos del sistema incluyen: 1) selección del paciente, 2) evaluación clínica, 3) toma de muestra, procesamiento y conservación, 4) validación del producto, 5) aplicación de FCP y seguimiento y 6) eventos adversos. Se documentaron 25 incidentes en los 188 pacientes (13.2%). **Conclusión:** El sistema propuesto, con seis etapas, demostró ser funcional y de fácil aplicación.

ABSTRACT

Applications of cell therapy in general, and growth factors derived from platelets (FCP) in particular, have been increasing in recent years. However, there is not a systematic protocol that allows to evaluate and detect risk factors in the process of obtention and application of FCP. The objectives of this work are: 1) To propose a system of risk assessment in the process of obtaining and managing the FCP, 2) To apply this system in a convenience sample of patients, to evaluate the implementation. **Methodology:** We analyzed the processes and identified six points in the system. System was applied in 188 patients. **Results:** The points of the system include: 1) patient selection, 2) clinical evaluation, 3) sample collection, processing and preservation, 4) product validation, 5) implementation and monitoring FCP and 6) adverse events. 25 incidents were documented in 188 patients (13.2%). **Conclusion:** The proposed system with six stages, proved to be functional and easy to apply.

INTRODUCCIÓN

La terapia celular en general y los factores de crecimiento derivados de plaquetas (FCP) en particular han tenido un aumento notable en su aplicación en los últimos años.¹ Los FCP se utilizan en enfermedades crónico-degenerativas, sobre todo patología articular,² procedimientos maxilofaciales, de tejido óseo y dental,³ en medicina deportiva para padecimientos musculares y de ligamentos,⁴ así como procedimientos estéticos

de cirugía plástica con fines de regeneración de tejidos;⁵ incluso se han utilizado en procedimientos exclusivamente con fines estéticos.^{6,7} Sin embargo, a pesar de su extensa difusión y aplicación, no existe un protocolo sistematizado y generalizado que permita uniformar los criterios de obtención y manejo de los FCP, y que además desglose los puntos clave del proceso para permitir identificar y prevenir las posibles fuentes de error. Esto es muy importante, ya que la utilización de estos productos se basa en el uso de derivados

de sangre autóloga, por lo que el paciente recibe su propia sangre y no se expone ni a enfermedades transmisibles de otro donador ni a antígenos extraños, que puedan producir una respuesta inmune. Sin embargo, existe la probabilidad de que una persona que se somete a un procedimiento de terapia celular y/o de FCP curse con una enfermedad asintomática.⁸ La presencia de esta infección asintomática, aun siendo del mismo paciente, contraindica el procedimiento. Esto aplica para la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o C,⁹ Chagas,¹⁰ Sífilis y *Brucella*, entre otras. Estos riesgos aumentan en regiones donde la prevalencia de las enfermedades transmisibles es alta.

Por tanto, los objetivos de este trabajo son proponer, primero, un sistema de evaluación de riesgos a través de varias etapas en el proceso de obtención y manejo de los FCP, que sea de fácil aplicación, reproducibilidad y que permita homogeneizar los procedimientos que se requieren con apego a las normas nacionales e internacionales. Además, este mismo sistema se aplicará en una muestra por conveniencia de pacientes, para evaluar la implementación del mismo.

METODOLOGÍA

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del Hospital General Naval de Alta Especialidad. Se realizó la revisión de las normas nacionales^{11,12} e internacionales en el manejo de productos para terapia celular y transfusional.¹³

Se analizaron los procesos involucrados en la obtención y manejo de FCP y se identificaron seis puntos: 1) selección del paciente, 2) evaluación clínica, 3) toma de muestra, procesamiento y conservación, 4) validación del producto, 5) aplicación de FCP y seguimiento y 6) eventos adversos.

Posteriormente, este modelo se aplicó a pacientes consecutivos candidatos a terapia a FCP.

Selección del paciente. Las indicaciones médicas para ser incluidos en el estudio fueron artrosis (osteoartritis) de rodilla (leve o moderada, clases funcionales 1, 2 y 3 de la Organización Mundial de la Salud), artrosis de hombro y cadera, lesiones músculo-tendinosas, regeneración de folículo piloso, de piel, ósea mandibular, y síndrome de ojo seco. **Criterios de exclusión:** Pacientes con enfermedades neoplásicas, enfermedad avanzada y/o en etapa terminal, enfermedades cardiovasculares inestables, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, enfermedad infectocontagiosa y enfermedad osteo-articular grado 4. Se excluyeron y/o difirieron pacientes con trastornos hematológicos (anemia, trastorno de la coagulación congénito o hereditario) y aquéllos con ingesta de medicamentos que interfieren con la función plaquetaria (*cuadro I*), hasta que las condiciones se corrijan, si esto es posible.

Cuadro I. Fármacos que producen alteraciones en la función plaquetaria.

Cardiovascular/respiratorio	Antibióticos
Aminofilina	Ampicilina
Clofibrato	Aureomicina
Dibencilina	Carbenicilina
Dicumarol	Nitrofurantoina
Dihidroergotamina	Gentamicina
Dipiridamol	Cefalotina
Heparina	Moxalactam
Hidralacina	Nafcilina
Isoproterenol	Piperacilina
Nitroglicerina	Hidroxiclороquina
Nitroprusiato	Quinacrina
Papaverina	
Propanolol	Anestésicos
Fentolamina	Cocaína
Reserpina	Dibucaína
Teofilina	Procaína
Verapamil	Lidocaína
Psiquiatría	Diuréticos
Nortriptilina	Acetazolamida
Amitriptilina	Ácido etacrínico
Desipramina	Furosemida
Doxepin	
Trifluoroperazina	Anticoagulantes
Cloropromazina	Cumarina
Imipramina	Heparina
Antiinflamatorios y/o analgésicos	Antihistamínicos
Sulfinpirazona	Prometazina
Ácido acetilsalicílico	Difenhidramina
Colchicina	
Ibuprofeno	Varios
Indometacina	Alcohol
Fenoprofen	Difenhidramina
Naproxeno	Cafeína
Fenilbutazona	Ciclosporina
Ácido mefenámico	Dextrano
Prometazina	Guayacolato de glicerol
Metisergina	Hidroxietyl almidón
Tocoferol	Hidrocortisona
Vinblastina	Metilprednisolona
Vincristina	Ciproheptadina

Evaluación clínica. Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo grupo médico y seleccionados para su tratamiento por un médico especialista. A cada paciente se le explicó el procedimiento al que iba a ser sometido y, previa firma de consentimiento informado, se realizó la historia clínica.

Toma de muestra, procesamiento y conservación. El día de la toma de la muestra cada paciente fue valorado para determinar su estado de salud, descartar infección aguda y confirmar que no hubiera ingestión de medicamentos contraindicados. El paciente realizó un lavado de brazos con agua y jabón, previo a la toma de muestra sanguínea; con el uso de guantes estériles, se localizó la vena ante-cubital y se puncionó utilizando un sistema Vacutainer, previa asepsia con yodo y alcohol. Se obtuvieron ocho tubos de sangre sin anticoagulante en tubo rojo, con un volumen de 7 mL en cada tubo, un tubo lila con EDTA de 4 mL y un tubo amarillo con gel de 7 mL (en promedio 68 mL de sangre total, por única vez). Los tubos se conservaron siempre en condiciones de esterilidad. Todo el manejo de muestras se realizó de forma individual, dentro de una campana de bioseguridad clase II, para asegurar la esterilidad y trazabilidad durante todo el proceso. La obtención de los factores de crecimiento plaquetario se basó en la técnica de «Anitua».¹⁴ El producto final se mantuvo congelado a -20 °C hasta el momento de su aplicación.

Validación del producto. Se realizaron pruebas serológicas de tamizaje para el virus de inmunodeficiencia humana VIH (Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab BIORAD®), hepatitis B (Monolisa HBsAg ULTRA BIORAD®), Hepatitis C (Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA BIORAD®), Sífilis (Syphilis EIA II Total Antibody BIORAD®), Chagas (Chagas Screen Plus ELISA 3ra generación. Anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi* BIORAD®) y *Brucella* (Antígeno Brucelar amortiguado LICON®). Se realizó biometría hemática (Sysmex KX-21N). La concentración mínima aceptable de plaquetas fue mayor a 120,000/mm³.¹⁵ Al terminar el proceso de obtención y envasado de los factores plaquetarios, se realizó control microbiológico del producto final (BAct Alert® FN y FA aeróbico y anaeróbico); la lectura se realizó con el sistema Bact Alert-3D, después de siete días. El producto congelado a -20 °C tiene una vigencia esperada de un año. Los FCP estuvieron disponibles para su utilización una semana después de su obtención, al confirmar que todos los resultados de laboratorio fueron negativos y/o normales.

Aplicación de FCP y seguimiento. Los FCP fueron aplicados por el especialista en ortopedia y traumatología, previa asepsia y antisepsia de la región. Se recomendó reposo relativo por cinco horas al final del procedimien-

to. En las otras patologías, por médico especialista específico.

Eventos adversos. Todos los eventos adversos se registraron y evaluaron en cada paciente. El paciente fue advertido de las posibles complicaciones del procedimiento.

RESULTADOS

El sistema de evaluación de riesgos propuesto fue validado en el Hospital de Alta Especialidad y en el medio privado, por el mismo grupo de profesionales de la salud.

Se identificaron seis etapas de atención; cuatro involucran al grupo médico; las primeras en la selección y evaluación del paciente; las últimas en la aplicación y el seguimiento del paciente. Los dos procedimientos intermedios involucran al profesional de la salud especializado en el procesamiento y validación del producto (*cuadro II*).

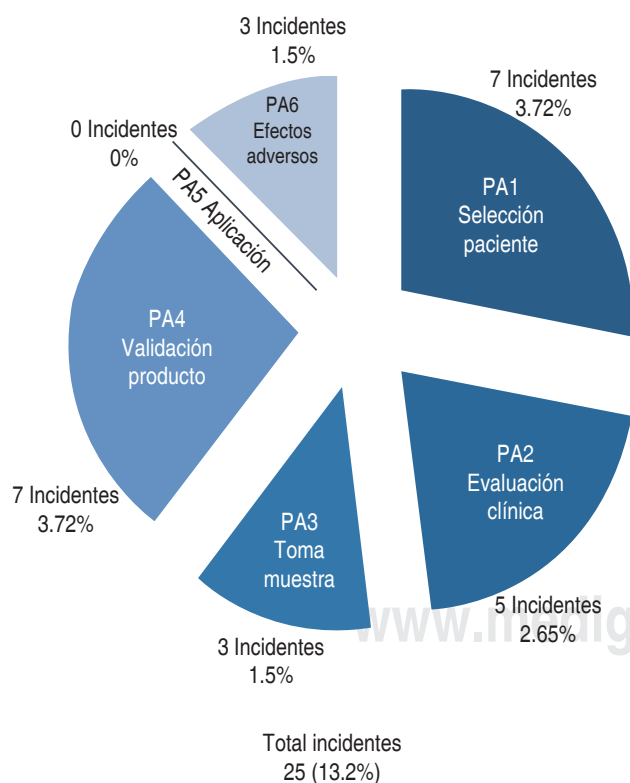
Para la validación del sistema se evaluaron 188 pacientes adultos, de los cuales siete fueron eliminados previos al tratamiento. Se incluyeron en el estudio 181 pacientes, 57 hombres y 124 mujeres. El rango de edad fue de 19 a 90 años, con un promedio de 33. Del Hospital de Alta Especialidad fueron evaluados 93 pacientes de la clínica de ortopedia que tenían diagnóstico de artrosis (osteoartritis) de rodilla leve o moderada (categorías funcionales 1, 2 y 3 de la Organización Mundial de la Salud). De la institución privada, se atendieron 88 pacientes, 45 con artrosis (41 de rodilla, 3 de hombro y 1 de cadera), 8 con lesiones músculo-tendinosas, 15 para regeneración del folículo piloso, 8 para regeneración de piel, 10 con síndrome de ojo seco (2 por enfermedad de injerto contra huésped por trasplante alogénico) y 2 para regeneración ósea mandibular.

Se documentaron 25 incidentes en los 188 pacientes, lo que corresponde a un 13.2% (*figura 1*).

1) **Selección del paciente.** Se rechazaron siete pacientes, dos por cáncer activo, uno por fibrosis pulmonar, dos con diabetes mellitus insulino dependiente, uno con cirrosis hepática y uno con enfermedad cardíaca y uso de anticoagulantes; 2) **Evaluación clínica.** Se detectaron dos pacientes con anomalías en fórmula roja y uno en plaquetas; los tres pacientes fueron canalizados con el hematólogo y diferidos hasta su recuperación; dos tenían contraindicación por medicamentos, y fueron diferidos hasta que suspendieron el fármaco; con base en los estudios de tamizaje, siete tuvieron serología positiva y fueron excluidos, dos tuvieron serología falsa positiva y se diferieron hasta tener los resultados negativos confirmatorios; 3) **Toma de muestra, procesamiento y conservación.** Tres pa-

Cuadro II. Sistema de evaluación de riesgos en el proceso de obtención y manejo de los FCP.

Proceso de atención	Nombre del proceso	Responsable del proceso	Tipos de incidentes a prevenir
PA 1	Selección del paciente	Médico	Identificar criterios de exclusión: enfermedades neoplásicas, infectocontagiosas, cardiovasculares inestables, enfermedad avanzada y/o en etapa terminal, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, uso de anticoagulantes
PA 2	Evaluación clínica	Médico	Realizar evaluación física, identificar anomalías en sangre, contraindicación de medicamentos, serología positiva para algún marcador
PA 3	Toma de muestra, procesamiento y conservación	Especialista químico	Identificar contaminación microbiana en la toma de muestra. Establecer medidas de seguridad: lavado brazo, técnica de asepsia y antisepsia, procesamiento en campana de bioseguridad clase II, conservación del producto en congelación
PA 4	Validación del producto	Especialista químico	Cuantificación de plaquetas, detección de enfermedades transmisibles por transfusión, cultivos microbiológicos del producto final
PA 5	Aplicación y seguimiento	Médico	Utilizar técnicas de asepsia y antisepsia en la aplicación. Documentar la evolución del paciente
PA 6	Efectos adversos	Médico	Dolor en el sitio de punción por > 24 horas. Necesidad de analgésicos para mitigar el dolor

**Figura 1.** Porcentaje de incidentes detectados por proceso de atención en 188 pacientes evaluados para el uso de FCP.

cientes fueron diferidos por contaminación bacteriana en la toma de muestra; 4) **Validación del producto.** Siete tuvieron serología positiva confirmada, y tres con contaminación bacteriana; 5) **Aplicación y seguimiento.** No se detectaron incidentes; 6) **Efectos adversos.** Tres pacientes presentaron dolor en el sitio de punción por más de 24 horas, dos de los cuales requirieron analgésicos para mitigar el dolor.

De los siete pacientes detectados con serología positiva, fueron repetidamente reactivos un paciente para el virus de la hepatitis C, cinco para sífilis y uno para Chagas, quienes se enviaron al Servicio de Infectología para su evaluación, tratamiento y seguimiento. De los tres pacientes que presentaron cultivos microbiológicos, la positividad se presentó en los cultivos aerobios, y fue atribuida a la manipulación adicional de las venas por su dificultad para identificarlas a la hora de la toma de muestra. El producto obtenido de estos pacientes fue desechado y se les tomó nueva muestra.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, cada año mueren 7,000 pacientes a consecuencia de los medicamentos administrados.¹⁶ En 10-15% de los pacientes que reciben medicamentos se presentan

problemas relacionados con este evento.¹⁷ La aplicación de factores de crecimiento derivados de plaquetas autólogas no está exenta de riesgos para el paciente. En este trabajo se sistematizó el abordaje de estos pacientes y se identificaron seis etapas en donde existe una serie de parámetros que hay que revisar para disminuir los riesgos para el paciente.

En la verificación del sistema de análisis se presentaron 13% de incidentes.

El impacto de los incidentes se debe analizar en función de sus consecuencias. Las hepatitis B y C, por ejemplo, pueden retransmitirse autológamente de un sujeto virémico con enfermedad asintomática; esto puede evolucionar a una hepatitis viral subsecuente, dos a tres meses después de la infusión, o a hepatitis crónica, cirrosis y hepatoma a largo plazo.¹⁸ Esto justifica el diseño y validación de un sistema de evaluación y prevención de riesgos que permita reforzar las medidas de seguridad para el paciente, tanto en el entorno hospitalario como en los programas ambulatorios.

Como se documentó en este trabajo, el riesgo inicia con la selección del paciente. El uso de FCP no está indicado en padecimientos como el cáncer activo y en enfermedades terminales o autoinmunitarias. La evaluación clínica representó el filtro principal de prevención dentro de las medidas de seguridad establecidas. En este punto, el análisis de la historia clínica del paciente, junto con los resultados de estudios de tamizaje y de sangre permiten detectar enfermedades generales, procesos infecciosos agudos, trastornos hematológicos o el uso de medicamentos que interfieren con la función plaquetaria, situación que redundaría en la efectividad del procedimiento, además de prever riesgos por sangrado en el momento de la infusión de los FCP, cuando la aplicación es intraarticular.

En la etapa de toma de muestra, procesamiento y conservación, se utilizan procesos de asepsia y antisepsia. Sin embargo, aun con las medidas de seguridad establecidas, como es el lavado de brazo, el uso de guantes, cubreboca, etc, la manipulación de las venas, cuando no son visibles, arrojó resultados de contaminación con bacterias aerobias.

La validación del producto es el conjunto de estudios que garantizan la seguridad transfusional de los FCP. Esta validación incluye pruebas de tamizaje serológico, biometría hemática y cultivos microbiológicos que le dan herramientas al clínico para tomar decisiones en cuanto a la elegibilidad del paciente.

La aplicación y el seguimiento de los FCP en este estudio no presentaron incidentes. Todas las infusiones fueron realizadas por personal médico especializado y con las técnicas de asepsia y antisepsia recomendadas por

las guías médicas. Finalmente, en el apartado de eventos adversos es importante que el paciente reporte los eventos adversos y el médico les dé seguimiento. En este trabajo, estos eventos adversos estuvieron ligados a las molestias postinfusión, como el dolor en el sitio de punción, calambres, pesadez y adormecimiento en las primeras 24 horas en el caso de la punción intraarticular solamente, mismas que desaparecieron sin dejar secuela a las 72 horas.

El sistema de evaluación de riesgos nos permitió identificar los puntos críticos en el proceso de obtención, conservación y aplicación de FCP. En este trabajo, todo paciente seleccionado para el tratamiento fue valorado no sólo clínicamente, sino con una biometría hemática completa y tamizaje serológico para infecciones transmisibles por transfusión. Los FCP estuvieron disponibles para su aplicación una semana después de obtenidos. Con estos procedimientos y la aplicación de los FCP por médicos entrenados, las complicaciones fueron infrecuentes y mínimas.

En conclusión, la prevención debe ir enfocada a aplicar sistemáticamente una metodología apoyada en la normatividad vigente y basada en el control de calidad. El sistema propuesto, con seis etapas, demostró ser funcional y de fácil aplicación. Los factores de crecimiento plaquetario autólogos, suministrados bajo estas condiciones de seguridad, son de gran ayuda en el tratamiento de diversas patologías, por su efecto antiinflamatorio, y por la estimulación de la regeneración celular en los diversos tejidos.

Declaración de conflicto de intereses

Por este conducto se informa que no existe conflicto de intereses en la realización del protocolo de investigación, ya que no fue patrocinado. En el Hospital General Naval de Alta Especialidad se emplearon recursos propios de la institución para este protocolo de investigación que fue autorizado por el Comité de Bioética con fecha 28 de febrero de 2012. En el medio privado, el paciente pagó los servicios que recibió, incluyendo consultas médicas, procesamiento de muestras y estudios de laboratorio, que fueron realizados en Centros Certificados.

REFERENCIAS

1. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4 (3): 67.
2. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010; 89: 961-969.

3. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (7): 1231-1256.
4. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (7): 1185-1195.
5. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013; 24 (3): 173-182.
6. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (3): 690-694. doi: 10.1111/bjd.12397.
7. Valente Duarte de Sousa IC, Tosti A. New investigational drugs for androgenetic alopecia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22 (5): 573-589.
8. Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood and Marrow Transplant.* 2000; 6 (6a): 673-682.
9. Arroyo-Pérez JA. Prevalencia del virus de la hepatitis B en donadores de sangre mexicanos. *Revista Médica del Hospital General de México.* 2010; 73 (2): 83-87.
10. Velasco-Castrejon O, Valdespino JL, Tapia-Conyer R et al. Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. *Salud Pública Méx.* 1992; 34 (2): 186-196.
11. NORMA Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998. Del expediente clínico.
12. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
13. FACT-JACIE International Standards For Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration Fifth Edition 2011.
14. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials.* 2007; 28 (31): 4551-4560.
15. Córdova PVH, Vargas VP, Vega LC. Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria. *Med Int Mex.* 2011; 27 (1): 58-74.
16. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2006; 126 (3): 81-87.
17. Aranaz-Andrés JM. Sucesos adversos relacionados con el uso de medicamentos ¿qué podemos aprender? *Med Clin (Barc).* 2006; 126 (3): 97-98.
18. Gómez-Morales E, Calderón-Garcidueñas E, Radillo-González A. Aplicaciones y Práctica de la Medicina Transfusional GCIAMT. Primera edición 2012. Tomo II Capítulo 66. Seguridad y calidad, los puntos críticos del soporte transfusional en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. ISBN Obra completa: 978-958-46-1552-7.