



Medicamentos derivados del plasma: fracciones coagulantes y anticoagulantes

A.-C. Martin, C.-M. Samama

Los medicamentos derivados del plasma (MDP) son proteínas terapéuticas que se prescriben como tratamiento sustitutivo de déficits cuantitativos o cualitativos, constitucionales o adquiridos, de proteínas esenciales. Estos productos se preparan industrialmente a partir del plasma humano con un procedimiento de alta tecnología, denominado fraccionamiento plasmático, que garantiza su eficacia y una seguridad máxima respecto al riesgo infeccioso. El estatus de «medicamento» supone ajustarse a un protocolo estricto y reglamentado. Aquí se han de considerar los MDP que se usan con objetivo antihemorrágico y antitrombótico en el contexto de patologías a menudo graves, a veces infrecuentes, en situación crónica o de urgencia, y en casos que amenazan el pronóstico vital. La frecuencia con la que se usan es muy variable. Los factores VIII, IX y de Von Willebrand son los que más se prescriben, ya sea como profilaxis o tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. Dado que los déficits constitucionales de factores XI, XIII, antitrombina y proteína C son muy infrecuentes, el uso de los concentrados de factores correspondientes es excepcional. En cambio, los concentrados de complejo protrombínico no activado y activado, así como los concentrados de fibrinógeno, ocupan un lugar creciente en el arsenal terapéutico como agentes hemostáticos en el manejo de las hemorragias masivas vinculadas a déficits adquiridos.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Medicamentos derivados del plasma; Fraccionamiento plasmático; Déficit constitucionales; Déficit adquiridos; Hemorragia; Trombosis

Plan

■ Introducción	1
■ Fabricación	2
■ Seguridad microbiológica	2
Calidad de la sangre	3
Etapas de seguridad de los procedimientos de fabricación	3
Trazabilidad	3
■ Características comunes	3
■ Medicamentos derivados del plasma en las enfermedades hemorrágicas	4
Factor VIII	4
Factor IX	4
Factor de Von Willebrand	6
Factor VII (FVII)	7
Factor XI (FXI)	7
Factor XIII	7
Concentrados de fibrinógeno	8
Concentrados de complejo protrombínico	9
Concentrado de complejo protrombínico activado o agente cortocircuitante de inhibidores del factor VIII (factor VIII inhibitor bypassing agent, FEIBA)	9

■ Medicamentos derivados del plasma en las enfermedades trombóticas	10
Concentrados de antitrombina	10
Concentrados de proteína C	10
■ Conclusión	11

■ Introducción

Los medicamentos derivados del plasma (MDP), llevados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) al rango de los «medicamentos esenciales», son proteínas humanas terapéuticas extraídas del plasma de miles de donantes. Son producidos industrialmente por fraccionamiento plasmático, un procedimiento secuencial de alta tecnología que les confiere una gran pureza y una seguridad máxima respecto al riesgo infeccioso.

Estos productos estables derivados del plasma tienen el estatus de «medicamento» y responden a exigencias reglamentarias estrictas.

Se prescriben como tratamiento sustitutivo de déficits cuantitativos o cualitativos y constitucionales o

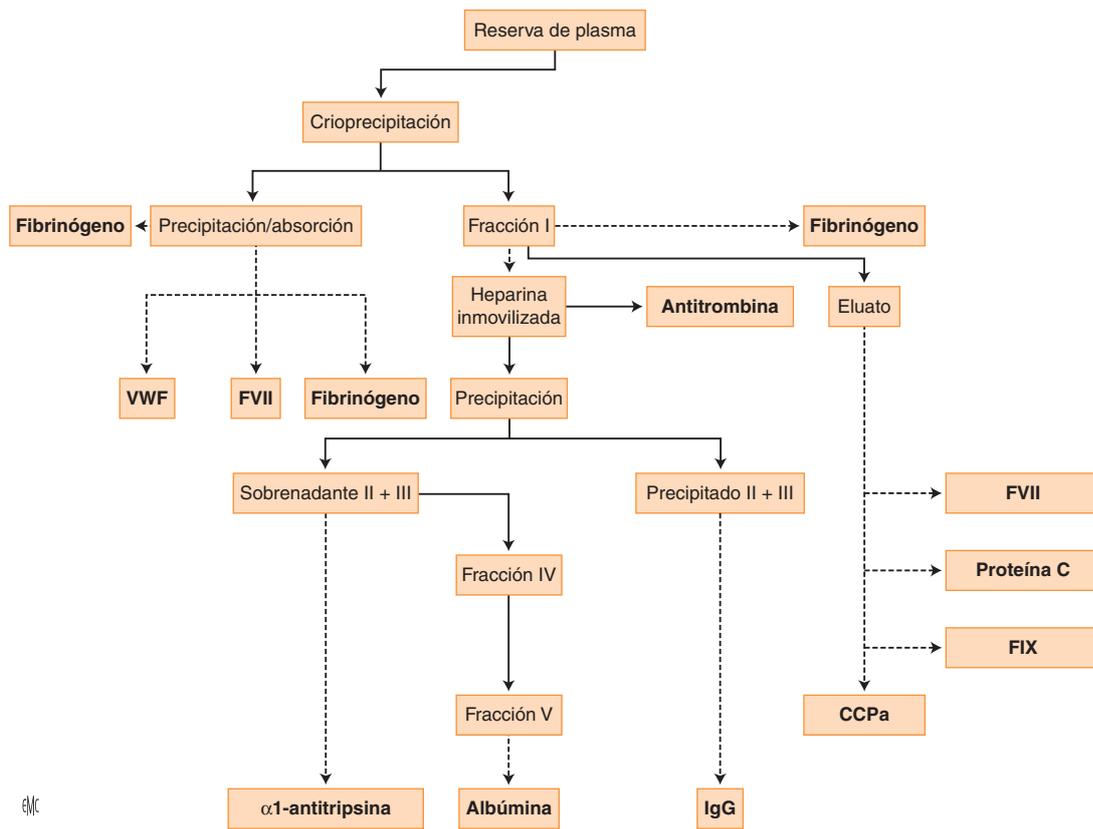


Figura 1. Esquema simplificado de las etapas del fraccionamiento plasmático (según [1]). VWF: factor de Von Willebrand; CCPa: concentrados de complejo protrombínico activados; IgG: inmunoglobulinas G.

adquiridos de proteínas esenciales. Con estos medicamentos se tratan más de cien patologías, a menudo graves y a veces infrecuentes. Entre estos MDP figuran las inmunoglobulinas (Ig) poli y monoclonales, la albúmina, las fracciones coagulantes, las fracciones anticoagulantes y los pegamentos biológicos.

En primer lugar se han expondrán los procesos de fabricación de estos medicamentos y sus características comunes. La exposición se limita al estudio de los concentrados de factores e inhibidores de la coagulación usados como tratamiento sustitutivo de los déficits constitucionales y como agentes hemostáticos o anticoagulantes en los déficits adquiridos.

■ Fabricación

El plasma humano contiene más de 300 proteínas, algunas de ellas esenciales para la regulación y el equilibrio fisiológico del organismo. Su concentración plasmática es baja (60-80 g/l de plasma). Los MDP proceden de reservas de plasma humano extraído a miles de dadores de sangre. El proceso de fabricación, denominado fraccionamiento plasmático, es largo y complejo. Responde a dos objetivos: aislar proteínas plasmáticas de muy alta pureza y asegurar una inocuidad infecciosa (viral, bacteriana, fúngica y relativa a los priones) máxima. Requiere tecnologías de alta precisión en constante evolución. La precipitación secuencial con etanol frío (concentraciones del 8-14%, condiciones de pH, osmolalidad y temperatura definidas) según el método de Cohn, clásico, mejorado por los equipos de Kistler y Nitschman, todavía forma parte del proceso. Ha sido completada con otras técnicas de separación, purificación y seguridad. La técnica más innovadora, denominada precipitación caprítica, permite la fabricación a gran escala de una Ig polivalente líquida de muy alta pureza.

El plasma para fraccionamiento proviene de donantes de sangre total o de plasma de aféresis. Tras centrifugaciones sucesivas, el plasma obtenido se congela rápidamente (a -30°C , dentro de las 8 h siguientes y como muy tarde a las 24 h) para preservar los factores de coagulación y el factor VIII (FVIII) en particular.

La crioprecipitación, descongelación a baja temperatura, permite aislar en el crioprecipitado el FVIII, el factor de Von Willebrand (VWF) y el fibrinógeno. El sobrenadante del crioprecipitado es sometido a precipitaciones etanólicas y después, según los productos, a purificaciones por cromatografía. La cromatografía de intercambio de aniones permite la extracción de los componentes del complejo protrombínico (factores II, VII, IX, X) y de las proteínas anticoagulantes (proteínas C y S). La fracción plasmática no absorbida y sometida a una cromatografía de afinidad en gel de heparina inmovilizada, permite fijar la antitrombina (AT), mientras que la cromatografía de intercambio de aniones captura una fracción enriquecida con inhibidor de la C1-esterasa. El plasma no absorbido es sometido a nuevas etapas de fraccionamiento etanólico. Los precipitados obtenidos son separados, por centrifugación o filtración, para aislar las fracciones enriquecidas en fibrinógeno, IgG, $\alpha 1$ -antitripsina y albúmina (Fig. 1) [1].

■ Seguridad microbiológica

Se obtiene mediante un dispositivo específico global «de la materia prima al medicamento» que permite garantizar en cualquier momento la calidad del plasma. Se apoya en tres pilares: la calidad de la sangre, las etapas de seguridad de los procedimientos de fabricación y la trazabilidad.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756619>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756619>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)