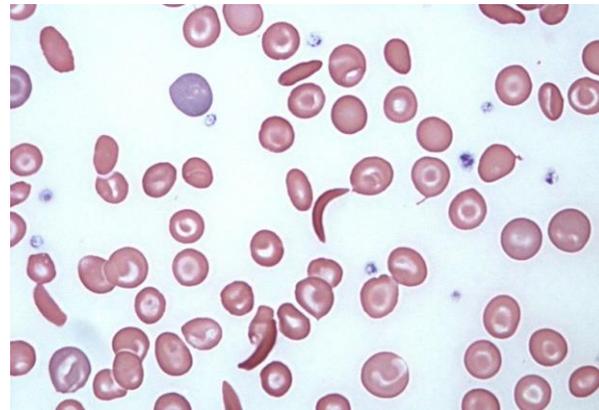


Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes (ECF)



Harold Alvarez, MD

Director Medico Laboratorio de Terapia Celular e Inmunoterapia,
Medicina Transfusional y Aféresis del Miami Cancer Institute



Miami Cancer Institute

BAPTIST HEALTH SOUTH FLORIDA

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



- **Indicaciones de la sociedad Americana de aféresis (ASFA) para el recambio eritrocitario en pacientes con ECF**
- **Enfermedad de células falciformes**
 - Patofisiología
 - Tratamiento
 - Recambio eritrocitario por aféresis
 - Efectos adversos del RE por aféresis
 - Características de la selección de glóbulos rojos

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Nivel de evidencia

1A. Fuerte recomendación, alta calidad de la evidencia

1B. Fuerte recomendación. Moderada calidad de la evidencia

1C. Fuerte recomendación baja o muy baja calidad de la evidencia

2A. Recomendación débil. Alta calidad de la evidencia

2B. Recomendación débil. Moderada calidad de la evidencia

2C. Recomendación débil. Baja calidad de la evidencia

Indicación de la categoría

- I. Desordenes donde la aféresis es aceptado como primera línea de tratamiento (solo o combinado)
- II. Desordenes donde la aféresis es aceptado como segunda línea de tratamiento (solo o combinado)
- III. El papel de la aféresis no ha sido establecido. Decisión de usar la aféresis debe ser individualizado

Apheresis: principles and Practice, 3rd edition, Bruce C. Mcleod. 2010

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Sickle cell disease, acute	RBC exchange	Acute stroke	I	1C
	RBC exchange	Acute chest syndrome, severe	II	1C
	RBC exchange	Other complications	III	2C
Sickle cell disease, non-acute	RBC exchange	Stroke prophylaxis	I	1A
	RBC exchange	Pregnancy	II	2B
	RBC exchange	Recurrent vaso-occlusive pain crisis	II	2B
	RBC exchange	Pre-operative management	III	2A

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



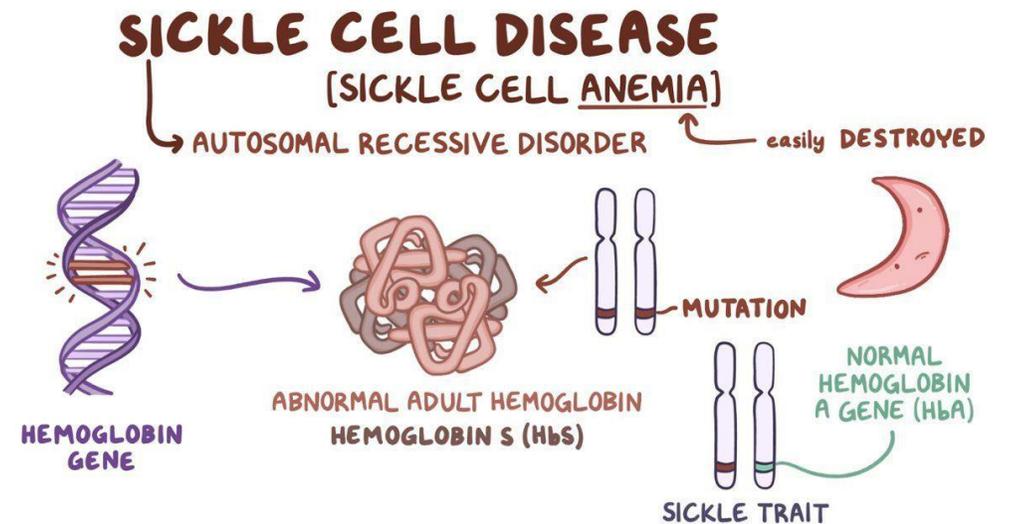
- **Indicaciones agudas para recambio eritrocitario**
 - Síndrome torácico agudo
 - Falla aguda multi-orgánica
 - Síndrome neurológico agudo
 - Colestasis intra-hepática
 - Priapismo
- **Indicaciones crónicas**
 - Embarazo complicado
 - Prevención de accidente cerebro vascular

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Enfermedad de células falciformes

- Enfermedad genética mas prevalente en la población afrodescendiente en USA
- Caracteriza por una anemia crónica
- Desorden genético, pacientes son usualmente homocigóticos para HbS:
 - Reemplazo del acido glutámico (HgA) por uno de valina en la cadena de beta globulina (HbS)
- Enfermedades similares ocurren en pacientes que tienen HbS junto con un gen de B talasemia, HbC o otra hemoglobina anormal

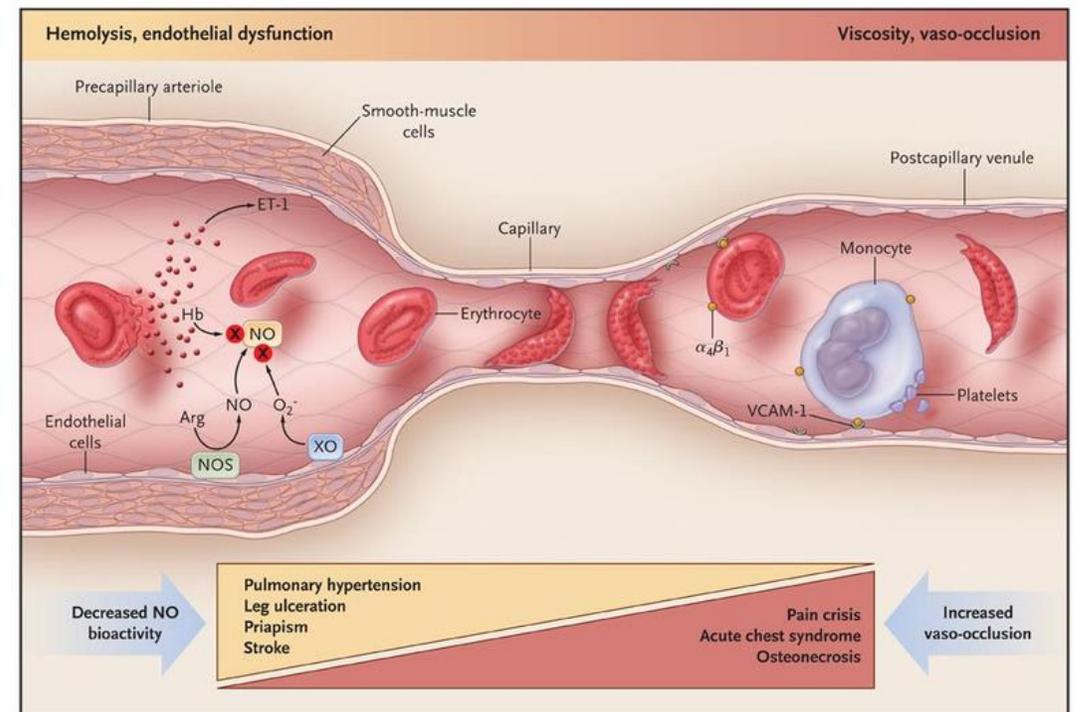


Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Patofisiología

- Bajo condiciones de hipoxia o deshidratación las moléculas de HbS polimerizan los GR, resultando en una rigidez citoplasmática y cambios en la membrana
- Un aumento en la fragilidad (hemólisis) y adherencia al endotelio vascular (vaso-oclusión)
- Inflamación, viscosidad, leucocitosis. Reperfusión con liberación de radicales libres, también contribuyen al daño tisular



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Tratamiento

- **Trasfusión de glóbulos rojos**
- Mejora y/o previene muchas de las complicaciones de la ECF
- **El objetivo de la transfusión:**
 - Corrección parcial de la anemia, aumentando la capacidad de transporte de O₂
 - Reducción de la formación falciforme de los GR, al aumentar la concentración de HbA y manteniendo los niveles de HbS bajos (<30%)

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Trasfusión Simple o intercambio eritrocitario automatizado

Trasfusión simple

- Hipervolemia, acumulación de hierro, aumento de la viscosidad sanguínea

Recambio eritrocitario automatizado (REA)

- Mas rápido la disminución de HbS. Acumulación de hierro menor y mejor manejo de la volemia
- Desventajas: acceso venosos, aumento del uso de GRs y costos

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Recambio eritrocitario por aféresis

- La maquina calcula el volumen de glóbulos rojos (GR) a remplazar
 - Genero, altura, peso y hematocrito (Hto) inicial, la fracción de células remanentes (FCR) y porcentaje de hemoglobina S, el Hto final y por ultimo el promedio de Hto de las unidades de glóbulos rojos que se usan para el recambio
- El volumen de GR para ser remplazado dependerá:
 - FCR deseada
 - Si el % de Hb S es el 100%, y queremos una FCR del 30% el recambio debe ser del 70% del volumen de GR del paciente
 - Hto final 25 al 30%
 - Promedio de Hto de las unidades de glóbulos rojos
 - Hto ~55-65% unidades de GR con solución aditiva o ~70- 80% con CPDA (350ml x 60% o 250ml x 80%, respectivamente)



**AMOR DIME ALGO QUE
ME LLEGUE AL CORAZÓN**



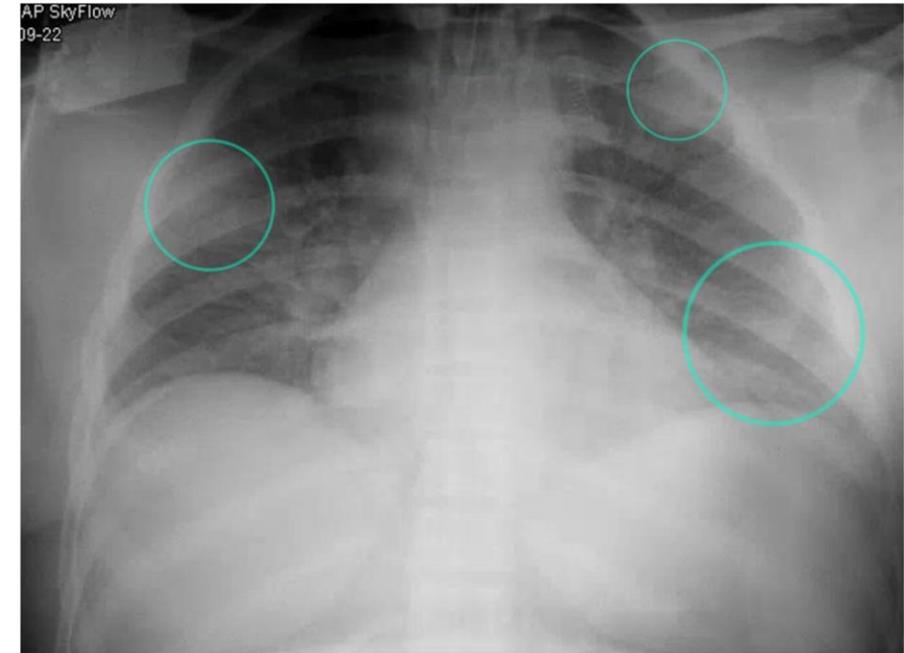
- GLÓBULOS ROJOS

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Indicaciones

- **Síndrome agudo del tórax. (SAT)**
 - Principal causa de muerte en ECF
 - **Definición:** formación de infiltrado pulmonar (consolidación) acompañados al menos por uno de los siguientes síntomas
 - Dolor en el pecho, fiebre, taquipnea, tos o silbido al respirar
 - Incidencia SAT en la vida de estos pacientes ~ 30%
- **En casos mas severos (REA)**
 - Consolidaciones multilobales.
 - Hipoxia que no mejora con oxigeno
 - Pacientes con ventilación mecánica
 - No responden a una transfusión simple.
 - Pacientes con Hto alto para prevenir hiperviscosidad



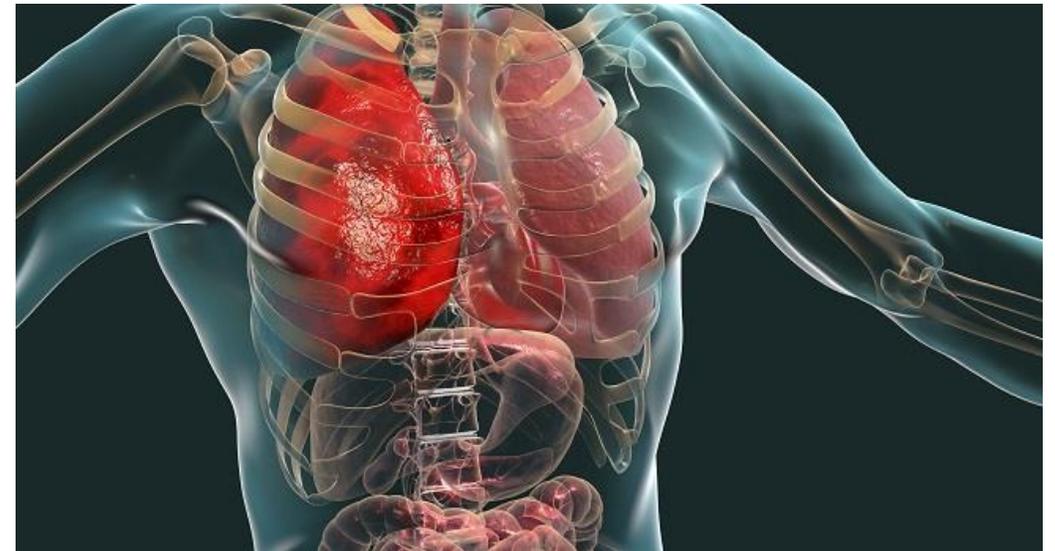
Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Indicaciones

Falla Multi-orgánica aguda

- Es una complicación con alta mortalidad
- Diagnostico cuando 2 de los siguientes tres órganos tiene falla agudas
 - **Pulmón, hígado o riñón**
- Transfusión simple Aguda o REA
 - Las tasa de mortalidad y el numero de unidades de GR son similares pero el tiempo de hospitalización y el tiempo de recuperación son menores con REA ³
- REA es preferible para evitar el riesgo
 - Hiperviscosidad (Hto alto) debido a la hipervolemia



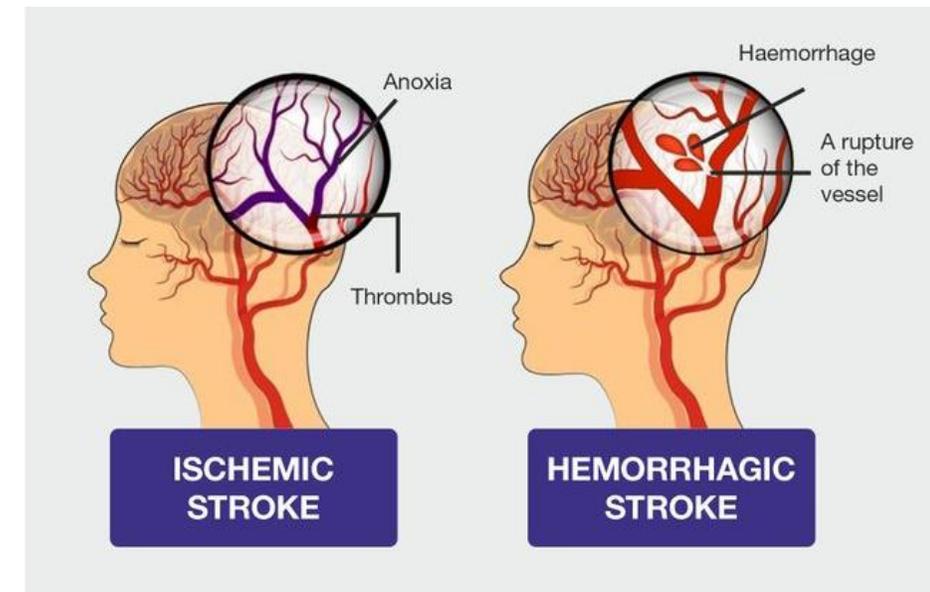
Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Síndrome neurológico agudo

- Accidente cerebro vascular (ACV) (algunas veces silencioso)
- Aprox 10% de los pacientes tendrán este síndrome a la edad de 20 años.
- Oclusión aguda de la arteria retiniana (menos frecuente) puede llevar a pérdida de la visión
- Isquémico: mas común en niños que adultos
- Hemorrágico mas común en pacientes de 20 a 30 años

REA hasta ahora es la mayor opción de tratamiento



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Colestasis intra-hepática

- Es rara pero puede ser fatal
- Oclusión aguda por los GR falciformes en los sinusoides hepáticos
- Dolor severo, hepatomegalia, coagulopatía, elevación de las transaminasas y bilirrubina.
- Puede estar acompañado con falla renal y encefalopatía

REA hasta ahora es la mayor opción de tratamiento

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Pre Anestesia general

- Tasa de complicaciones de pacientes con ECF bajo anestesia general pueden ser tan altas como el 50%
- La mortalidad hasta el 10%
 - Hipoxia
 - Hipoperfusión con acidosis.
 - Causando vaso-oclusión y daño tisular

Tratamiento

- Mantener Hb >10g/dl HbS<30%
- REA mejor opción: Hb<12g/dl evitando la hiperviscosidad

Pacientes con procedimientos de alto riesgo:

- Cirugía de retina
- Cardíaca
- Reemplazo de articulaciones.

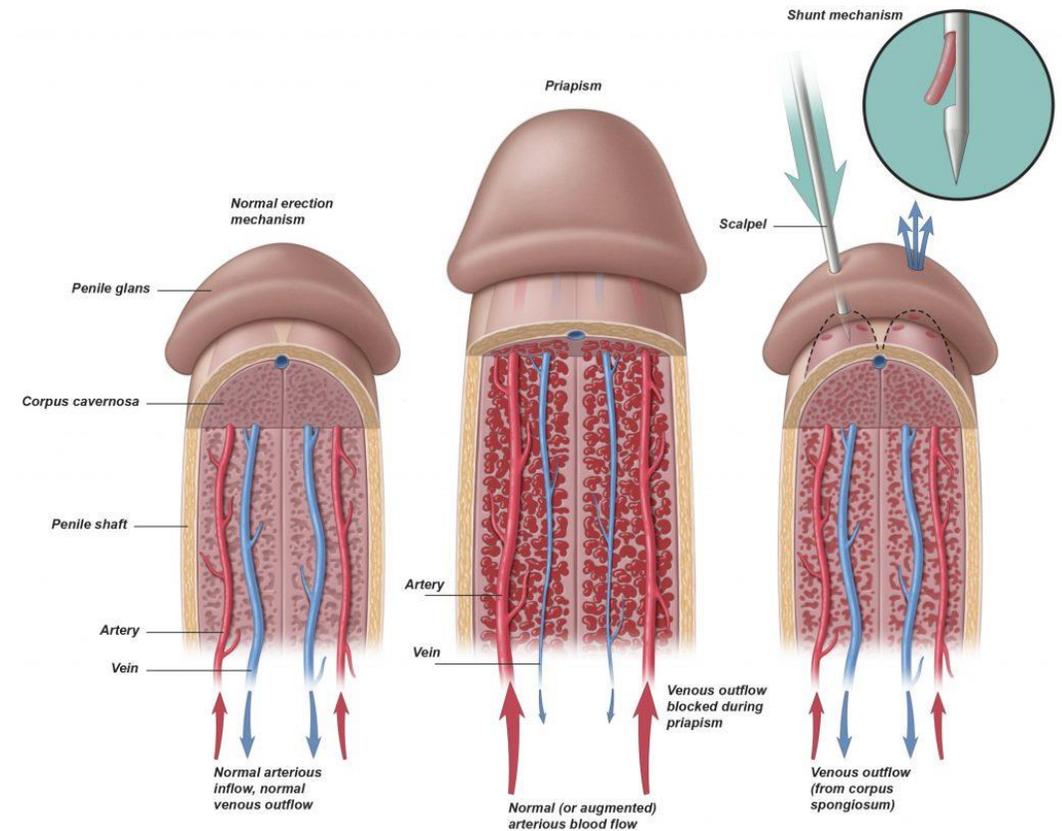


Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Priapismo

- Complicación común en los hombres con ECF
- El 89% de los pacientes hombres tendrá uno o mas episodios a la edad de 20 años ⁴
- Vaso oclusión del drenaje venoso
- Episodios prolongados o repetitivos puede llevar a impotencia
- REA es considerado el tratamiento cuando persiste el priapismo por mas de 2 horas



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



REA, reportes de complicaciones neurológicas en algunos casos

ASPEN: epónimo association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events

- **Patofisiología:**
- Isquemia cerebral después de un aumento agudo en el nivel de Hb, disminución de HbS y liberación de sustancias vaso-activas
- Se ha presentado este desorden los pacientes terminan con una Hb post RE > de 12g/dl, esto puede resultar en hiperviscosidad contribuyendo a las complicaciones neurológicas
- Otros estudios han mantenido la Hb<10g/dl sin complicaciones neurológicas pos procedimiento

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Indicaciones crónicas para del RE

Embarazo complicado o de alto riesgo:

- Mujeres con historia de preclamsia puede ser beneficioso
- Estudios han mostrado que mantener un Hb entre 9 y 11 g/dl y una HbS<50%, tienen desenlace materno-fetal favorable



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Prevención del ACV

- Estudios han mostrado (STOP, stroke prevention trial in sickle cell anemia)⁵
 - Mantener una HbS < 30% reduce la tasa de ACV en un 92% en niños de 2 a 16 años (riesgo alto de ACV por tener un flujo de velocidad > 200cm/segundo en la arteria cerebral media o en la carótida interna por ultrasonido tras-cranial, UTC)
 - STOP2⁶ después de suspender las transfusiones crónicas o REA varios niños volvieron a tener riesgo alto por UTC y algunos presentaron ACV. Así que el estudio fue suspendido, probando la utilidad profiláctica de la transfusiones

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Episodios de dolor frecuente y prevención del síndrome agudo del tórax

- Ensayo clínico STOP los pacientes que recibieron transfusiones crónicas tuvieron menos episodios de dolor y ($p=0.014$)
- STOP los pacientes tuvieron significativamente menos episodios de SAT ($p=0.0027$) comparado con los controles
 - Episodios múltiples de SAT pueden conducir a fibrosis pulmonar severa, hipertensión pulmonar y cor pulmonar.

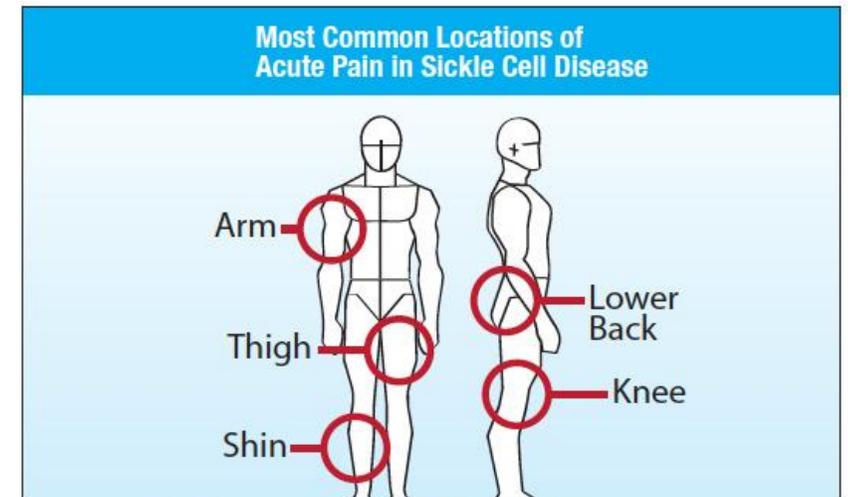


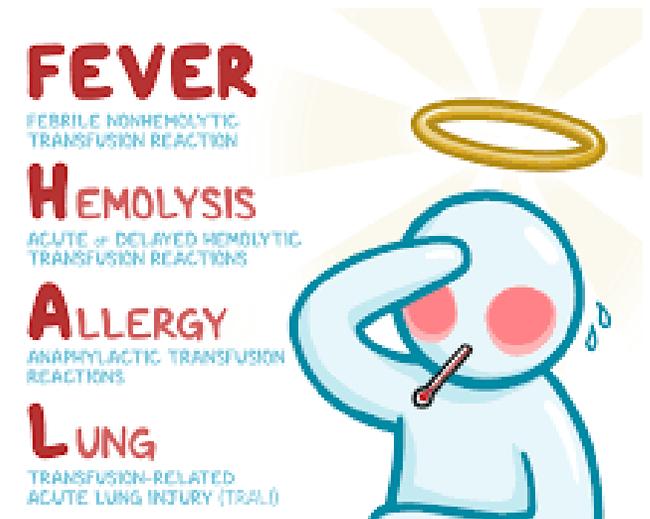
Figure 1. Illustration of the common sites of acute pain in sickle cell disease.

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Efectos adversos del recambio eritrocitario por aféresis

- Reacciones transfusionales
 - Febril no hemolítica
 - Alérgicas
 - Hemolíticas
 - Trali
- Acceso vascular:
 - Hematomas
 - Daño arterial
 - Síndrome compartimental
- Metabólicos y hemodinámicos:
 - Hipocalcemia, desbalance de fluidos

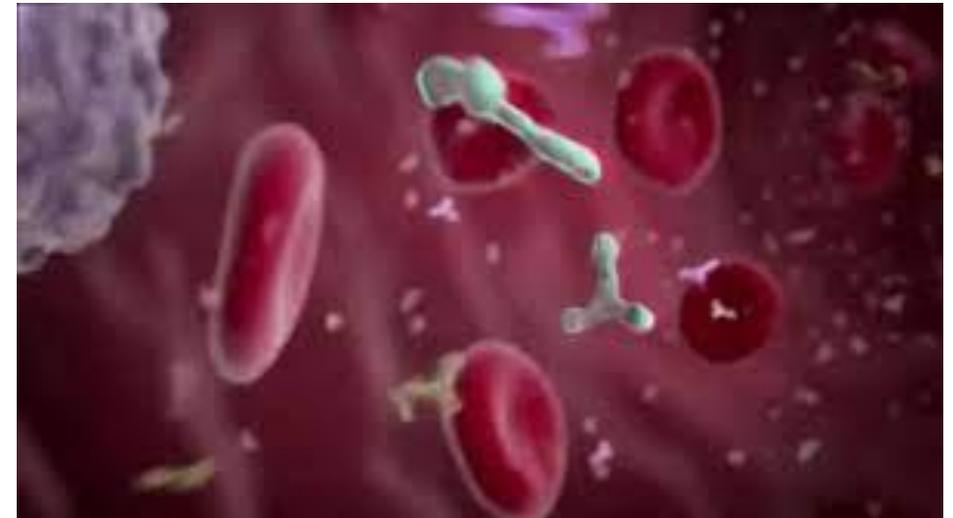


Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Efectos Adversos a la terapia de transfusión en los pacientes con ECF

- Formación de Auto anticuerpos
 - Reportado en el 8% en niños transfundidos con ECF
 - 86% han sido asociados con alo anticuerpos
 - Producir una hemolisis clínicamente significativa



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Efectos Adversos a la terapia de transfusión en los pacientes con ECF

Formación de Alo anticuerpos

- Alo-inmunización aprox entre el 2% al 6% de los pates que reciben GR
- ECF puede ser tan alto como el 36%⁷
- Sin estudios de compatibilidad fenotípica puede llegar hasta el 43%⁸
- Pacientes no Afro Americanos con talasemia o aplasia pura de células rojas la incidencia de alo inmunización es del 5%⁸
- Esto se puede deber a la diferencia antigénica entre los pacientes (etnicidad Africana vs europea)

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Reacción transfusional hiperhemolítica

- Destrucción de los GR del donante y recipiente asociados con reticulopenia
- Algunos pacientes tienen auto y alo anticuerpos
- Otros no, con tamizaje y Coombs negativo
- Los posibles mecanismos
 - Hemolisis del espectador, destrucción de los GR por macrófagos y supresión eritropoyetica
 - Hemolisis del espectador: defecto de en la regulación del complejo de ataque de membrana del complemento en los GRs del paciente.
- Tratamiento
 - Eritropoyetina, esteroides , inmunoglobulinas intravenosa y intercambio plasmático.

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Acumulación de hierro

- Transfusiones simples crónicas aumentan la acumulación de hierro
 - No hay mecanismos para excretar el exceso de hierro no dietario
 - Fibrosis hepática y cardiomiopatía
- Dx:
 - Biopsia hepática, ferritina en suero, otros exámenes MRI
- Tratamiento
 - Terapia de Quelación
- Prevención
 - REA, potencialmente puede reversar la acumulación de Hierro por las transfusiones crónicas.

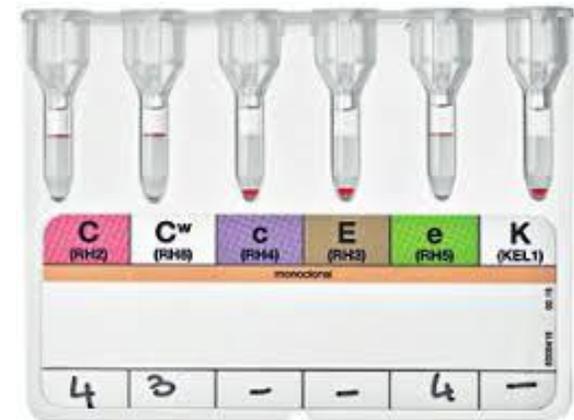
Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Selección de las unidades de GR

Fenotipo del paciente

- Los pacientes con ECF deberían ser fenotipados para los sistemas ABO, Rh, Kell Kidd, Duffy, Lewis y MNS antes del comienzo de cualquier terapia de transfusión ya que esto ayudaría a resolver futuros problemas de anticuerpos.



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Selección de las unidades de GR

- Proveer unidades de glóbulos rojos compatibles para C, c, E, e, K, S, Fy^a, Fy^b puede disminuir la tasa de alo-inmunización de 38% a 0% ⁹
 - Incrementaría los costos
 - Manejo de inventario sería más difícil
 - Retardaría las transfusiones en los pacientes
- Proveer GR Rh y Kell compatibles resulta
 - Disminución de la alo inmunización.⁷
 - Disminución de reacciones transfusionales hemolíticas retardadas

Table 1 - Phenotyping and genotyping discrepancies found in the samples of 14 sickle cell disease patients

Genotyping	Phenotyping		
	RhC+c-	RhC+c+	RhC-c+
RH system			
<i>RHCE*CC</i>	0	2	1
<i>RHCE*Cc</i>	0	0	3
	RhE+e-	RhE+e+	RhE-e+
<i>RHCE*EE</i>	0	0	0
<i>RHCE*Ee</i>	1	0	2
Duffy System	Fy(a+b-)	Fy(a+b+)	Fy(a-b+)
<i>FY*A/FY*B (I/T)</i>	0	0	2
Kidd System	Jk(a+b-)	Jk(a+b+)	Jk(a-b+)
<i>JK*A/JK*B</i>	0	0	2
MNS System	S+s-	S+s+	S-s+
<i>GYPB*Ss</i>	0	0	1

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Selección de las unidades de GR

- Componentes leucoreducidos
 - Prevenir la inmunización contra antígenos HLA y las reacciones no- hemolíticas febriles
- Componentes HbS negativos
 - Unidades de GR con el rasgo (HbAS) deben ser evitadas si es posible por que la idea es disminuir la concentración de HbS



Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



Bibliografía

1. Apheresis: principles and Practice, 3rd edition, Bruce C. Mcleod. 2010
2. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. Joseph Schwartz. J Clin Apher. 2019;34:171–354
3. Hassel KL, Eckman JR. Acute multi organ syndrome; A potential catastrophe complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med 1994;96: 155-62
4. NIH publication No. 02-2117. 4th edition. Bethesda, MD:2002
5. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results [Margaret T. Lee](#), [Sergio Piomelli](#), [Suzanne Granger](#), [Scott T. Miller](#), [Shannon Harkness](#), [Donald J. Brambilla](#), [Robert J. Adams](#). *Blood*. 2006 Aug 1; 108(3): 847–852
6. The STOP II trial evaluated whether prophylactic transfusion in patients with sickle cell disease and high risk of stroke can be safely halted after 30 months of treatment during which patients became low risk for stroke. N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2769-78
7. Shaz BH, Zimring JC. Blood Donation and Blood Transfusion: special consideration for African Americans. *Transf Medicine Rev* 2008;22:202-14
8. Vichinsky EP, Earles A et Al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N. Engl J Med 1990;332:1617-21
9. Lau FY, Wong R Chan NPH, et al. Provision of phenotypically matched blood units. No need for pre transfusion antibody screening. *Haematologica* 2001;86:742-8

Recambio Eritrocitario En Enfermedad De Células Falciformes



-Varón 34 años, apuñalado
en un concierto.
-Tenemos que hacerle
una transfusión de sangre.
-¿De qué grupo?
-Creo que era Metallica.