

# V Jornadas Hematológicas del Sur

## *Terapia Transfusional en Medicina de Urgencia*



# Recambio plasmático terapéutico: Principios, indicaciones y riesgos

(no es lo mismo que plasmaféresis)

Dr. Pablo Ramírez

Profesor Asistente

Depto. Hematología Oncología

P. Universidad Católica de Chile

# Perspectiva histórica: Sangrías

- Extracción de grandes cantidades de sangre
- Se inició en la antigüedad
- Griegos, aztecas, mayas, egipcios creían que muchas enfermedades se debían al exceso de sangre



# Terapias extracorpóreas

- Procedimientos que incluyen el desvío de sangre a través de un circuito artificial externo
  - purificación
  - intercambio gaseoso
  - corrección de anomalías metabólicas

Stegmayr et al. Semin Dial 2012;25:207-13

# Terapias extracorpóreas



Aféresis



Diálisis



Oxigenación  
extracorpórea  
(ECMO)

# Aféresis

- Griego: apharesis
  - separar
  - quitar a la fuerza
  - remover
- Utilizado originalmente por Abel, Rowntree y Turner para describir el recambio manual de plasma
  - extracción de sangre total con heparina, centrifugación para separar componentes celulares del plasma y mezcla con reemplazo del plasma para reinfundir

# Plasmaféresis manual

## PLASMA REMOVAL WITH RETURN OF CORPUSCLES

(PLASMAPHAERESIS)

### FIRST PAPER

JOHN J. ABEL, L. G. ROWNTREE AND B. B. TURNER

*From the Pharmacological Laboratory of the Johns Hopkins University*

Received for publication, July 16, 1914

I. In connection with our experiments on vividiffusion<sup>1</sup> with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxæmia the idea suggested itself to try the effects of the repeated removal of considerable quantities of blood, replacing the plasma by Locke's solution and reinjecting this together with the sedimented corpuscles.

While this work was in progress our attention was called to an article in a recent number of *Russki Vrach* (No. 14, pp. 637-639, St. Petersburg, May 16, 1914); by V. A. Yurevitch and N. K. Rosenberg, entitled: *Washing the Blood Outside the Organism and the Survival of the Red Corpuscles*, in which experiments similar in general outline to our own are reported. The authors worked on rabbits, using sodium citrate to obviate clotting. Only about 50 per cent of the blood volume was withdrawn (carotid) and the washed corpuscles reinjected. In two experiments a second amount of blood, about half as great as the first was withdrawn to show by the survival of the animal that the corpuscles reinjected were physiologically active. /

# Historia de la plasmaféresis

- 40's: obtención de albúmina en WWII
- 50's: reducción de viscosidad en Waldenström
- Principal forma de recolección de plasma hasta 80's

- 1962: hijo de ingeniero IBM (Judson) desarrolla LMC
  - En conjunto con NCI desarrollan máquina de aféresis continua para leucoféresis (11L de sangre)
- 1969: primer recambio plasmático automatizado



# Procedimientos de aféresis automatizados realizados en la actualidad

- Leucoaféresis: glóbulos blancos
  - leucemias agudas
  - transfusión de granulocitos
  - trasplante de células hematopoyéticas
  - infusión de linfocitos del donante
  - Fotoféresis extracorpórea
- Plaquetoaféresis: donante
- Trombocitoaféresis: pcte trombocitémico

# Procedimientos de aféresis realizados en la actualidad

- Eritroaféresis: donante de GR
- Recambio de GR
- LDL aféresis

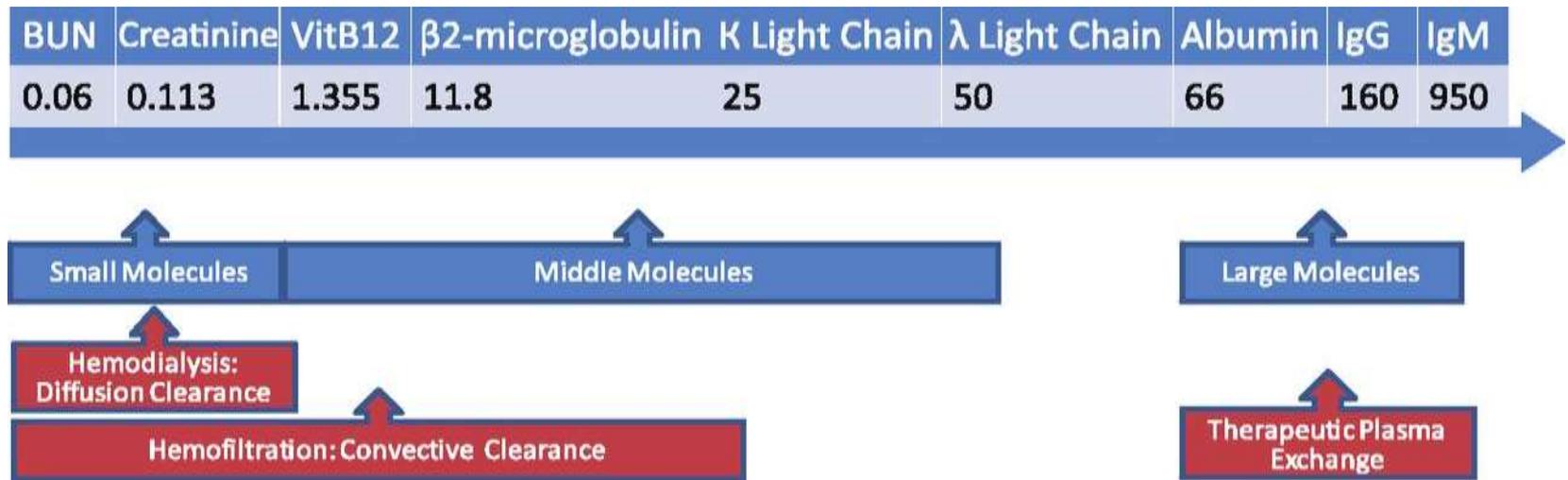
# Plasmaféresis vs recambio plasmático terapéutico

- **Plasmaféresis:** separación y extracción de plasma sin reemplazar el volumen removido
  - extrae <15% volumen de plasma
  - indicaciones: recolección de plasma de donante sano para Tx o manufactura (albumina, IVIG, concentrado de factores, reactivos)
- **Recambio plasmático terapéutico:** extracción de 1-1.5 volúmenes plasmáticos y recambio por un fluido de reemplazo

# Principios del RPT

- Extracción inmediata de sustancias anormales
  - presentes en el plasma
  - fuertemente unidas a proteínas
- Paraproteínas
- Autoanticuerpos
- Lípidos
- Toxinas
- Complejos inmunes circulantes
- Mediadores solubles de inflamación

# Effectiveness of extracorporeal therapies in relationship to the size of target substances.

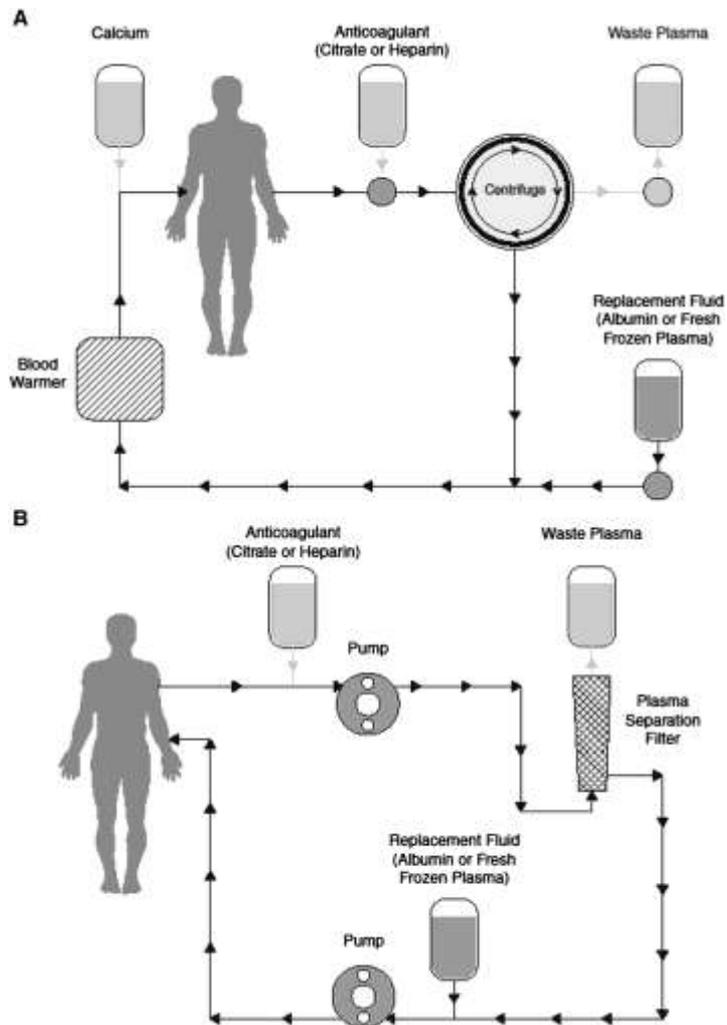


Mark E. Williams, and Rasheed A. Balogun CJASN  
doi:10.2215/CJN.04680513

# Principios de operación

- Flujo intermitente
  - sangre se procesa en volúmenes pequeños
  - Separación hasta que contenedor esta lleno de GR
  - Necesita vaciar antes del siguiente volumen
- Flujo continuo
  - todas las fracciones se pueden remover simultáneamente
    - no se necesita vaciar el contenedor hasta el final del procedimiento
- Inmunoadsorción
  - filtración por membrana

# Technological approaches to therapeutic plasma exchange.



Mark E. Williams, and Rasheed A. Balogun CJASN  
doi:10.2215/CJN.04680513

# Principios de operación

- Sangre logra equilibrio después de aplicar fuerza centrífuga:



Plasma (1.025 – 1.029 gravedad específica)

Plaquetas (1.040)

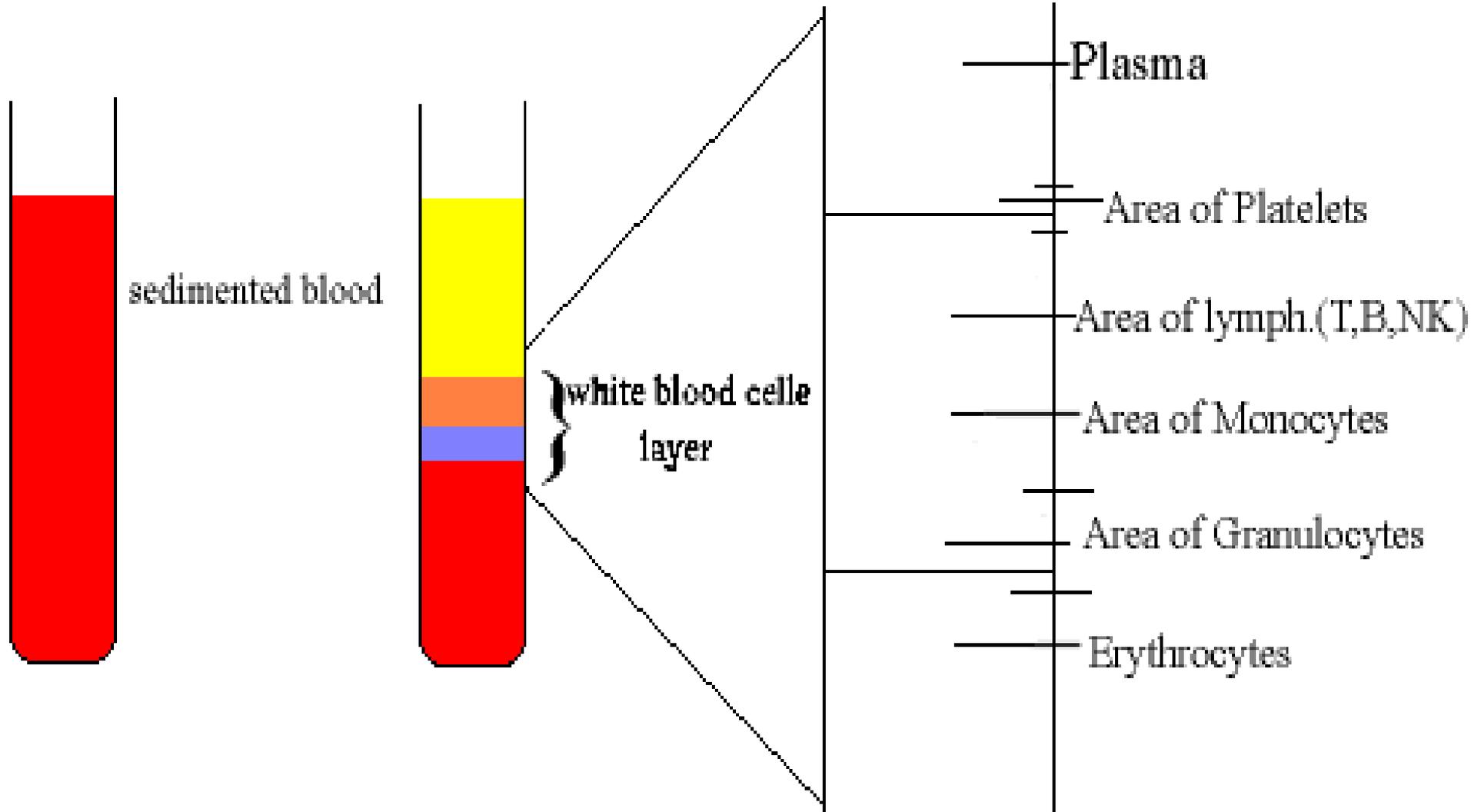
Mononucleares (linfos, mono, PBSC, blastos)  
(1.070)

Granulocitos (neut, basof, eos) (1.087)

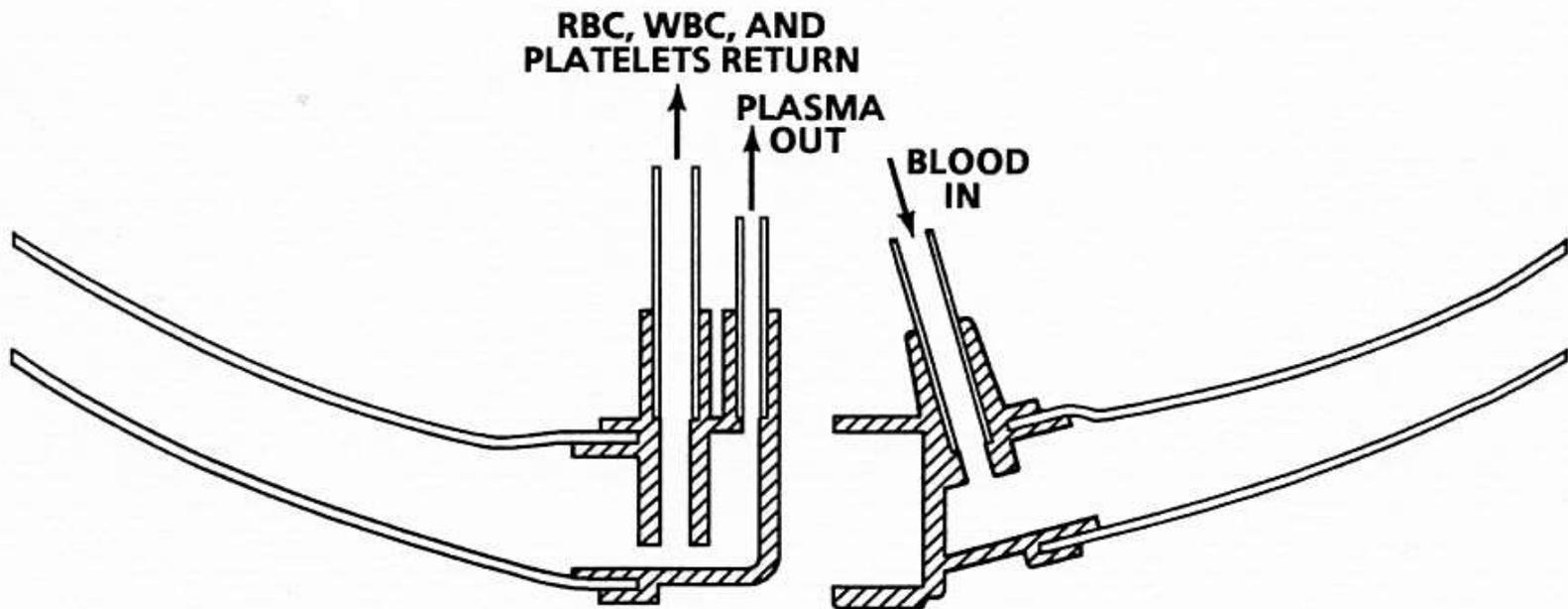
Neocitos GR

GR (1.093 – 1.096)

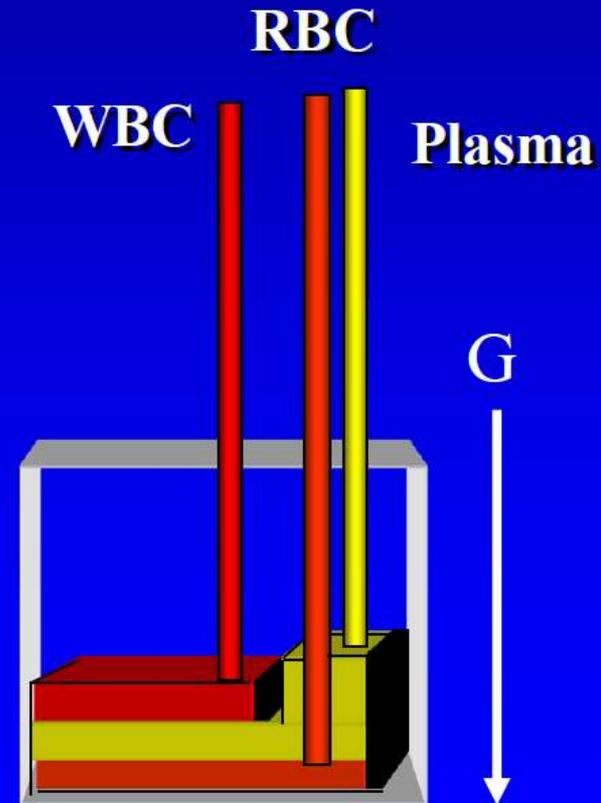
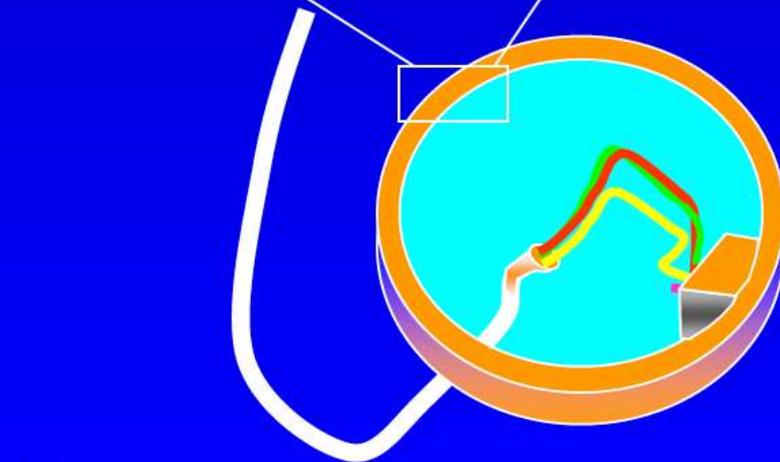
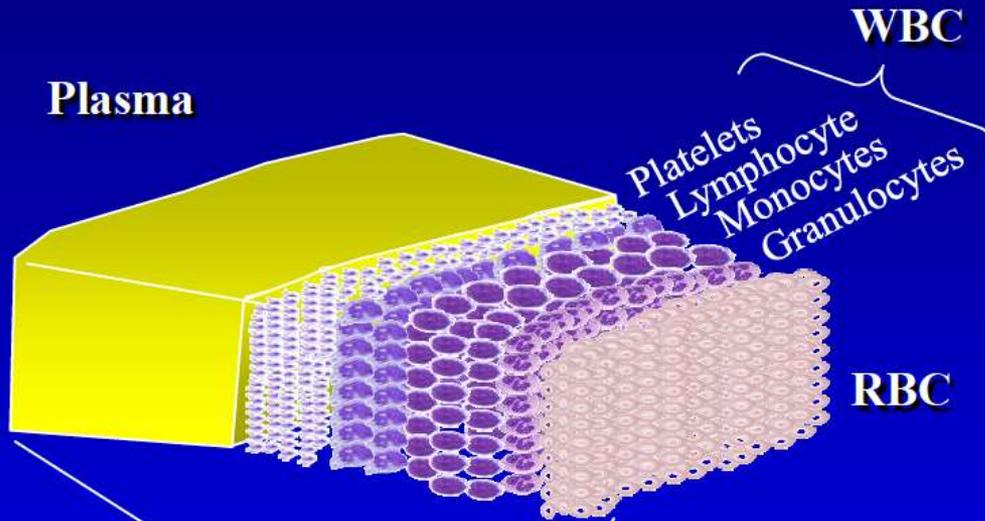
# Principle of apheresis



# Recambio plasmático terapéutico



# Principals of Apheresis



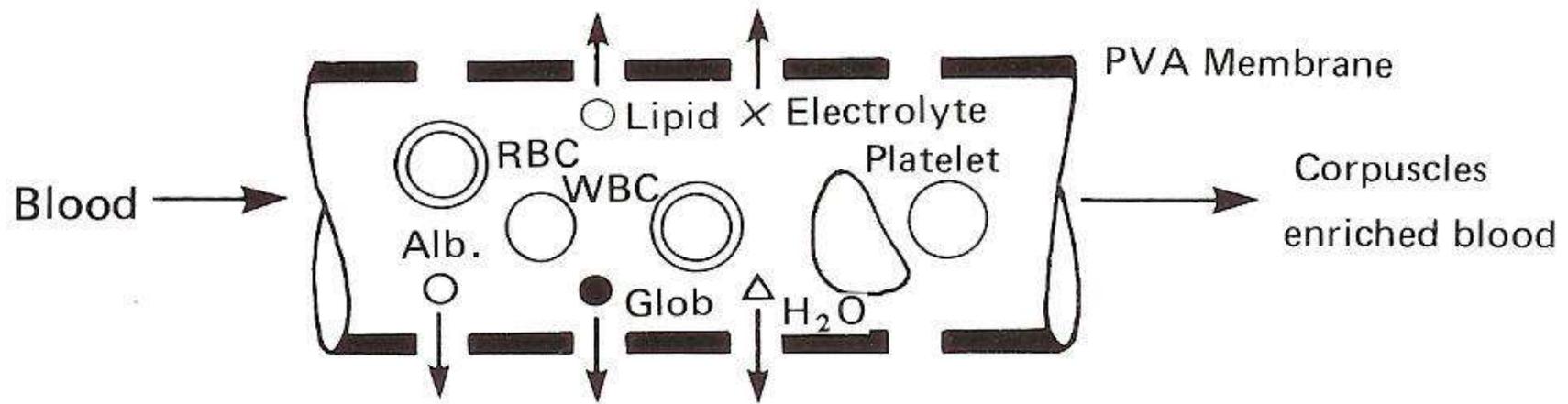
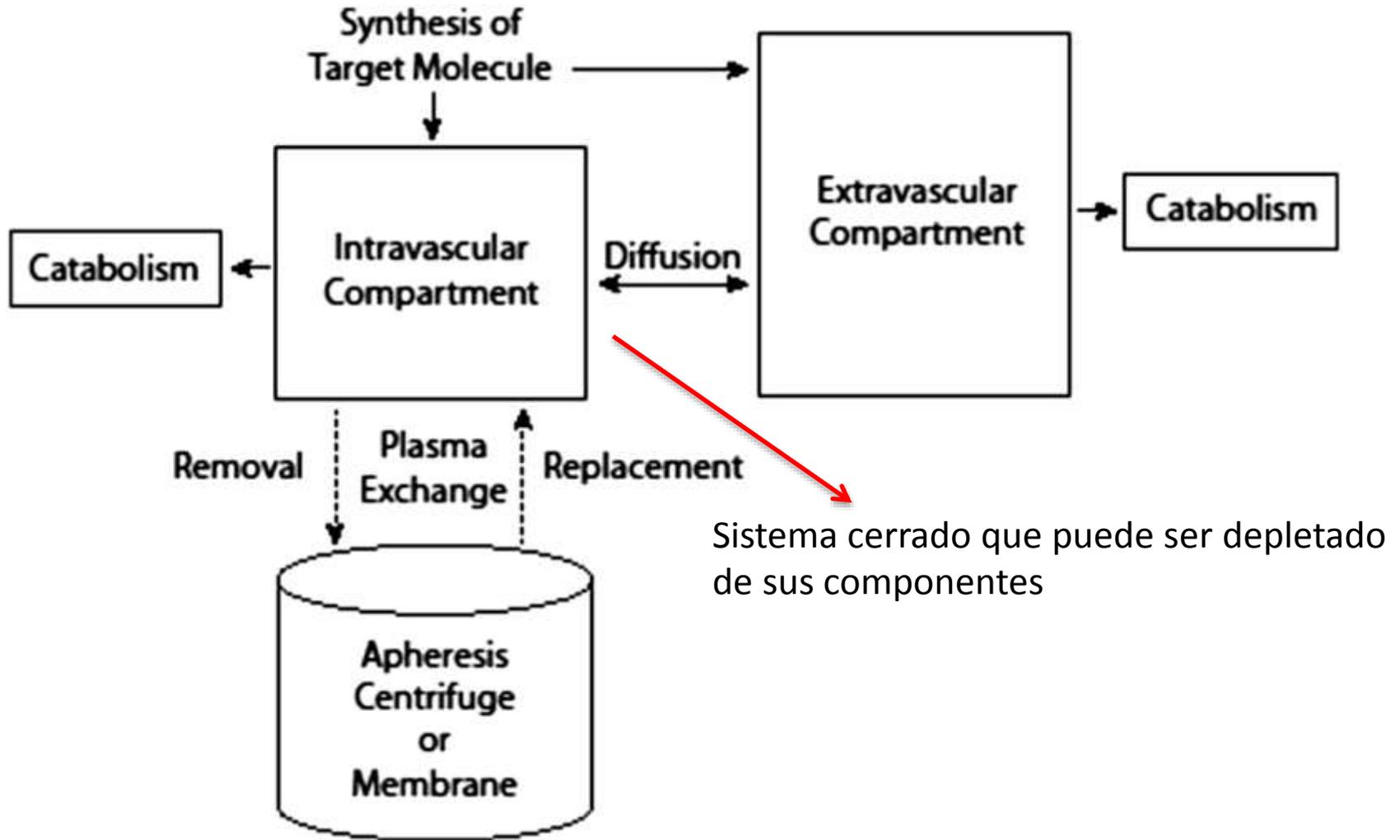


Fig. 3 Principle of membrane plasma separation

- Efectividad de RPT depende de:
  - volumen de plasma removido respecto del volumen plasmático total
  - distribución de la sustancia a remover
    - intra / extravascular
  - velocidad de equilibrio entre compartimientos
  - Velocidad de síntesis

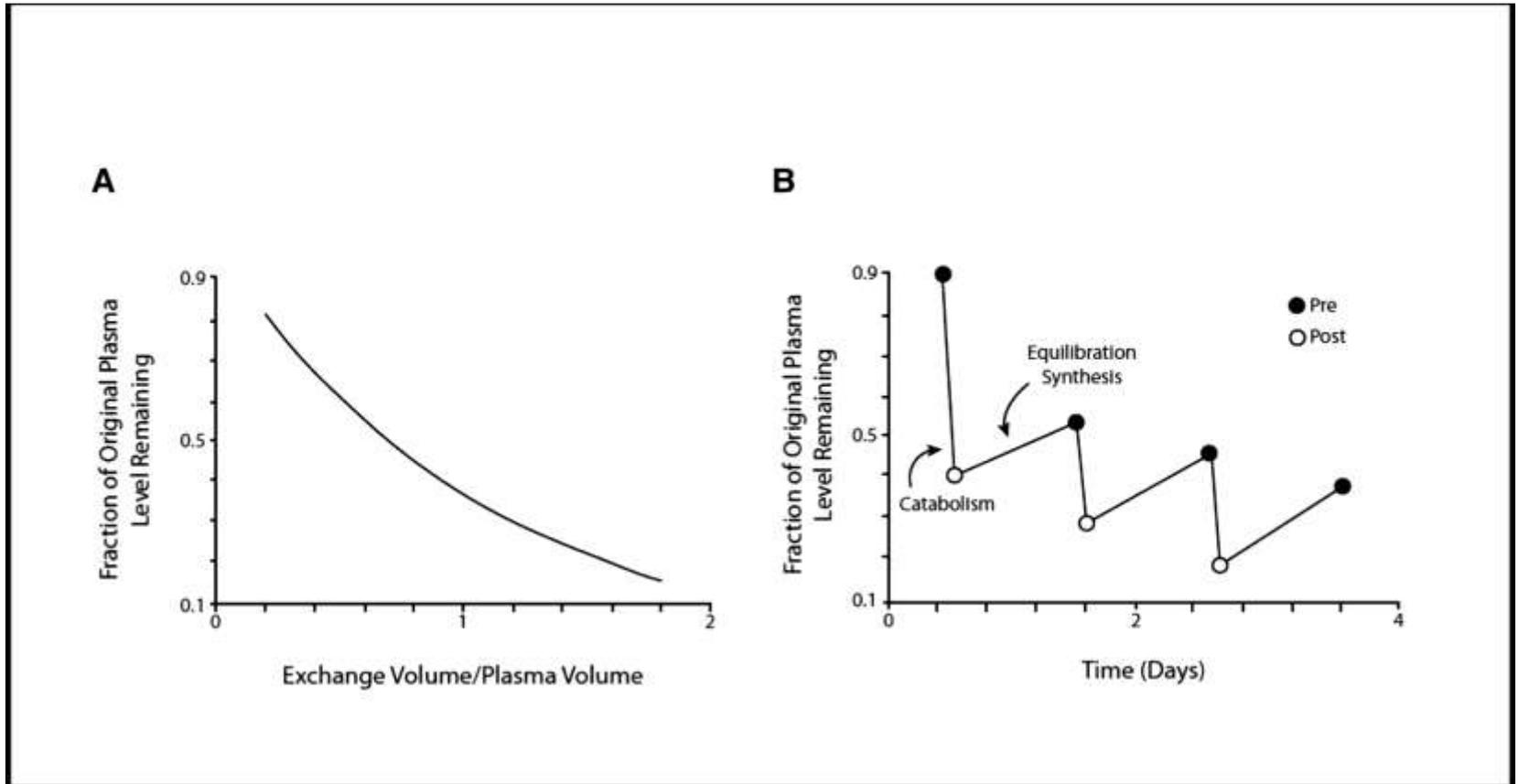
- Asume equilibrio con depósitos extravasculares
- Asume que no se produce más sustancia
- Predice que:
  - 37% de sustancia queda después de 1 RPT
  - 22% queda después de 1.5 recambio de volumen plasmático
  - 14% queda después de 2.0 recambio de volumen plasmático

**Schematic diagram showing relationships between internal compartmental and external distribution of target molecules during the therapeutic plasma exchange procedure.**



Mark E. Williams, and Rasheed A. Balogun CJASN  
doi:10.2215/CJN.04680513

# Target molecule kinetics during therapeutic plasma exchange.



Mark E. Williams, and Rasheed A. Balogun CJASN  
doi:10.2215/CJN.04680513

# Immunoglobulinas normales

Recambio de 1 volumen plasmático:

- IgG cae a 34% del basal
- IgA cae a 39% del basal
- IgM cae a 31% del basal
- Tiempo de recuperación de Ig es variable
- Va de 3 días a 5 semanas

# Paraproteínas

- Extracción de paraproteínas es 50% de lo anticipado
  - Aumento en volumen plasmático (hasta  $>1.5x$ , especialmente si IgG  $>40g/L$ )
  - A medida que se remueve la paraproteína, el volumen plasmático total disminuye

# Extracción de autoanticuerpos

- Ig monoclonales
- Paraproteínas
- Autoanticuerpos policlonales
- Anticuerpos en complejos inmunes

# Complemento y complejos inmunes

- C3 tiene distribución equivalente intra/extravascular
- Disminución de 37% respecto del basal con 1 volumen plasmático de recambio
- Recuperación de 90% a 24 horas y 100% a las 48 horas
- Similar con complejos inmunes circulantes

# Proteínas Coagulantes

## **Fibrinógeno:**

- Disminución a 25% del valor pretratamiento con recambio de un volumen plasmático
- Disminución a 10-30% del valor pretratamiento con recambios diarios consecutivos de 1 volumen plasmático
- Recuperación al 100% 2-3 días post tratamiento

# Proteínas Coagulantes

## **Protrombina:**

- Disminuida al 30% del basal

## **Factor VII & factor VIII:**

- Disminuidos al 45-50% del basal

## **Factor IX:**

- Disminuido al 60% del basal

## **Factor V, X, XI:**

- Disminuidos al 38% del basal

## **Antitrombina:**

- Actividad al 40%, Ag al 70%

- Recuperación al 85-100% del basal en 24hrs
- Elevacion of TTPA, TP, TT post recambio
- TTPA,TT retornan al normal 4 hrs post recambio
- TP retorna al normal 24 hrs post recambio

- A pesar de los cambios en proteínas de coagulación, no hay evidencia de aumento del riesgo de sangrado
- Sólo preocuparse de sangrado si:
  - Sangrado actual, procedimiento quirúrgico dentro de las 24hrs siguientes, coagulopatía preexistente

# Electrolitos

- Disminución de K (0.25meq/L con albumina y hasta 0.7meq/L con PFC)
- No cambio en Na y Glu
- Bicarbonato disminuye 6meq/L y Cl aumenta 4meq/L con albúmina y se revierte con PFC (más citrato en PFC)

# Hemograma

## **Glóbulos rojos:**

- Hasta 12% disminución en Hb inmediatamente después de 1 VP de recambio
- Recuperación al 100% en 24 hrs
- Probablemente por expansión de volumen plasmático con albúmina mas que PFC

## **Leucocitos:**

- Leve aumento o estabilidad

# Hemograma

## **Plaquetas:**

- 15-50% reducción con 1 VP recambio
- Con 5-10 recambios repetidos, caída de recuentos a 20-25% de niveles pretratamiento
- Recuperación a 70-85% en 24 hrs y 100% en 72-96 hrs

# Consideraciones técnicas

# Cálculo volumen sanguíneo total

- Fórmula de Nadler
- Hombres:  $(0.006012 \times \text{altura}^3) / (14.6 \times \text{peso}) + 604 = \text{VST (ml)}$
- Mujeres:  $(0.005835 \times \text{altura}^3) / (15 \times \text{peso}) + 183 = \text{VST (ml)}$

- Otros métodos:
- Regla de Gilcher

Volumen sanguíneo en (ml/kg)				
	Obeso	Delgado	Normal	Muscular
Hombre	60	65	70	75
Mujer	55	60	65	70
Niño	-	-	80/70	-

- Volumen extracorpóreo limitado al <15% VST
    - limitar hipovolemia
    - Cebar con GR si volumen extracorpóreo es > 15% del VST
- Intraprocedure hematocrit:

# Fluido de reemplazo

- Suero fisiológico
- Albúmina
  - más común
- Plasma fresco congelado
  - se usa en PTT
  - corregir coagulopatías o en pctes que están sangrando
  - Alto riesgo de reacciones transfusionales

# Volumen de reemplazo

- Hasta  $2/3$  del volumen del anticoagulante puede ser retenido en el plasma removido
  - No es necesario reemplazar todo este volumen
- Cambios hipovolémicos
  - Riesgo potencial de hipotensión incluso si sobrecarga de volumen al inicio

# Anticoagulante

- Citrato
- Quelante de calcio y bloquea reacciones de factores de coagulación dependientes de calcio
  - Asegura que sangre extracorporal permanece líquida
  - Minimiza la activación de plaquetas y factores de coagulación

# Anticoagulante

- 40% calcio plasmático está unido a la albúmina
- 47% calcio plasmático libre
  - Objetivo de quelación con citrato
  - Reducción con escasa reducción de calcemia total
- 13% unido a citrato/fosfato/lactato
- Calcio ionizado disminuye 0.1mmol/L por cada aumento de 0.5-0.6 nmol/L en citrato plasmático

# Anticoagulante

- Dilución, redistribución, extracción, metabolismo y excreción del citrato infundido son factores que protegen contra hipocalcemia severa
- Mayoría del citrato infundido es eliminado en el plasma separado
- Usualmente reducción de 23-33% en calcio ionizado
- Disminución más rápida en primeros 15 min
- Niveles de citrato sérico retornan a normal 4 hrs post término de recambio

# Anticoagulante

- Infusión de Citrato 65-95mg/kg/hr es seguro
- >100mg/kg/hr aumenta efectos secundarios
- Hipomagnesemia empeora los síntomas
- > duración del procedimiento aumenta los síntomas
- Albúmina 5% > PFC puede inducir más síntomas

# Anticoagulante

Variables que influyen en los síntomas:

- Calcio total
- Velocidad de reducción del Ca
- pH sérico
- Disminución de Mg, K, Na
- Sedantes

# Anticoagulantes

- Parestesia oral y extremidades
- Nausea y vomitos
- Mareos
- Temblores, escalofrios
- Deterioro de mistenia gravis
- Calambres
- Tetania
- Prolongación QT

# Acceso vascular

- Vía central
  - catéter de diálisis
  - aféresis aguda: diaria o múltiples sesiones diarias
- Vía periférica:
  - aceptable cuando es procedimiento único o infrecuente

# Acceso vascular

- velocidad de flujo en adultos ~60-150 ml/min
- Niños 10ml/min
- Depende de:
  - Tipo de acceso vascular
  - Habilidad para tolerar citrato (relacionado al VST)

# Acceso vascular

- Vía periférica cuando es posible
- Sitio de punción:
  - aguja 16-18 G permite flujo de hasta 120ml/min
  - Fosa antecubital

# Acceso vascular

- Policitemia o hiperviscosidad necesitan agujas 16G
- Se puede usar 18 G para viscosidad o Hcto normales con flujo hasta 110ml/ml
- Teflón se colapsará

# Acceso vascular

- Vía de retorno:
- 17-18 G para  $>80\text{ml/min}$
- 19 G para  $< 70 \text{ ml/min}$
- Puede ser en brazo contralateral
- Si se usa el mismo brazo, debe estar sobre sitio de salida para disminuir la recirculación

# Acceso vascular

- Vias centrales:
- Flujos hasta 150ml/min
- Menos riesgo de perdida de sitio de ingreso o vasoespasmo
- Mayor riesgo de infeccion y trombosis
- Linea roja: corta, extracción
- Linea azul: larga, retorno

# Indicaciones (AABB/ASFA)

- Categoría I: tratamiento primario estándar
- Categoría II: tratamiento secundario o adyuvante
- Categoría III: datos insuficientes para apoyar su efectividad
- Categoría IV: no sirve

## **Categoría I**

- PTT
- Inh factores de coagulación
- Crioglobulinemia
- Ac anti MB glomerular
- Guillian Barre
- Hipercolesterolemia fliar
- Sd hiperviscosidad
- Miastenia gravis
- Enf Refsum
- Púrpura postransfusión

## **Categoría II**

- GN rápidamente progresiva
- Agutininas en frío
- Sobredosis de drogas
- SHU
- Pénfigo vulgar
- Vasculitis sistémica

### **Categoría III**

- trasplante de médula u órgano ABO incompatible
- Tratamiento materno de incompatib materno fetal
- Tormenta tiroidea, EM
- Esclerosis sistémica
- Aplasia serie roja
- Refractariedad transfusional
- AHAI

### **Categoría IV**

- SIDA
- ELA
- SAA
- Falla hepática fulminante
- PTI crónico
- Nefritis lúpica
- Polimiositis/dermatomiositis
- Psoriasis, rechazo Tx renal, AR

# Complicaciones

## **Encuesta de AABB (1999):**

- 3429 aféresis terapéuticas
- 6.8% primeros procedimientos
- 4.2% procedimientos repetidos
  - 1.6% reacciones transfusionales (plasma)
  - 1.2% relacionados a citrato náusea/vómitos/parestesias
  - 1.0% hipotensión
  - 0.5% eventos vasovagales
  - 0.5% diaforesis and palidez

# Complicaciones

## **Encuesta de AABB (contd):**

- 0.4% taquicardia
- 0.3% distress respiratorio
- 0.2% tetania/convulsiones
- 0.2% calosfríos
- Otros registros: Canadiense, Sueco muestran resultados similares
- Eventos severos ~0.3%

# Complicaciones

## Tasas de mortalidad:

- Registro frances: 1-2/10,000
- Registro sueco: 0/14,000
- Datos estadounidenses: 3/10,000
  - 60% cardiaco or respiratorio
  - Principalmente en PFC
  - Anafilaxia
  - Sepsis
  - TEP
  - Via venosa
  - Mayor riesgo con recambio con PFC

# Complicaciones

## **Eventos infrecuentes:**

- Reacciones alérgicas secundarias a óxido de etileno de esterilización
- Hemólisis en vías
- Embolía aérea
- Coagulación del circuito

# Complicaciones: estudio PUC en 42 pctes con PTT 2001-2011

- Total de Procedimientos: 474
  - Rash Alérgico : 8%
  - Hipocalcemia : 4%
  - Hipotensión : 3.8%
- Relacionadas a catéter
  - En 3 pacientes fue necesario cambiarlo debido a obstrucción.

# V Jornadas Hematológicas del Sur

## *Terapia Transfusional en Medicina de Urgencia*

