A background image showing a microscopic view of red blood cells, rendered in a halftone dot pattern. The cells are of various sizes and are scattered across the upper half of the slide. A large green rectangular block is positioned on the right side, partially overlapping the red blood cell image. Below the green block, there are several small, overlapping squares in green, orange, and grey.

TERUMOBCT

Unlocking the Potential of Blood

RECAMBIO HEMATICO PARA ANEMIA FALCIFORME

JOSEPH M. ROIG, MS, MSL

DEPARTAMENTO DE ASUNTOS MEDICOS



**As a global leader in blood component,
therapeutic apheresis and cellular technologies,
we believe in the potential of blood to do
even more for patients than it does today.**

**This belief unites our organization,
inspires our innovation and strengthens
our collaboration with customers.**

TERUMOBCT

Unlocking the Potential of Blood

Terapia Transfusional para la Anemia Falciforme

- Introducción a la Anemia Falciforme y sus variantes
- Recomendaciones de ASFA para el tratamiento de la Anemia Falciforme con recambio hemático (RH)
- RH: descripción. Como funciona el sistema de aféresis Spectra Optia®
- Diferencias entre transfusión simple (TS), recambio manual y RH automático
- Aloinmunización y terapia transfusional
- Depleción/recambio
- Cebado Pediátrico
- Consideraciones antes de ordenar un RH con la Spectra Optia
 - Parámetros necesarios para programar la máquina
 - Consideraciones acerca del hematocrito (HCT%) final del paciente
 - Consideraciones acerca del porcentaje final de hemoglobina S (HbS%) del paciente

American Society for Apheresis (ASFA)

Definición de las Categorías

TABLE II. Category Definitions for Therapeutic Apheresis

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162.

American Society for Apheresis (ASFA)

Recomendaciones de Clasificación (calidad de la evidencia)

TABLE III. Grading Recommendations Adopted from Guyatt et al. [4,9]

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Journal of Clinical Apheresis DOI 10.1002/jca

Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162.

ASFA: Recomendaciones para el uso de RH en Complicaciones de la Anemia Falciforme (2016)

Condicion	Procedimiento	Recomendacion	Categoria
AGUDA (Emergencia)			
Embolia aguda	Recambio Hematico	1C	I
Sindrome de pecho agudo (ACS), severo	Recambio Hematico	1C	II
Priapismo	Recambio Hematico	2C	III
Fallo multi-organo	Recambio Hematico	2C	III
Secuesturacion esplenica/hepatica; colestasis intra-hepatica	Recambio Hematico	2C	III
NO AGUDA (Cronica)			
Prevencion de embolia & sobrecarga de hierro	Recambio Hematico	1A	I
Crisis recurrentes de dolor vaso-oclusivo	Recambio Hematico	2C	III
Preparacion para cirugia	Recambio Hematico	2A	III
Embarazo, preparacion para el parto	Recambio Hematico	2C	III

Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162.

Recambio Hemático vs. Transfusión Simple

- RH requiere un sistema de aferesis
- RH es un procedimiento isovolemico
 - La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusion (TACO), un riesgo asociado con transfusiones de productos sanguíneos,⁴ es raramente un problema con RH¹
- RH puede controlar la viscosidad de la sangre ²
 - Esto es posible ya que el HCT% final del paciente puede ser ajustado con RH³
- RH puede controlar la sobrecarga de hierro ¹
 - Esto es posible ya que el HCT% final del paciente puede ser ajustado con RH³
 - TS siempre requiere terapia de quelacion para controlar la sobrecarga de hierro
- Durante un procedimiento de RH, el HCT% final, el balance hidrico y la HbS% final del paciente se pueden ajustar independientemente³
 - TS siempre causa una disminucion de HbS% y un aumento del HCT%

¹Kim HC. Red cell exchange: special focus on sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):450-456.

²Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology*. 2006;2006(1):48-53.

³Terumo BCT. Spectra Optia® Apheresis System Operator's Manual. February 2015. Part number 777377-708A.

⁴Murphree D, Ngufor C, Upadhyaya S, et al. Ensemble learning approaches to predicting complications of blood transfusion. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015; 2015:7222-7225.

Recambio Hematico vs. Recambio Manual

- Durante RH automatico, los hematies defectuosos del paciente son reemplazados con hematies de donantes sanos *simultaneamente*; la isovolemia se mantiene durante el procedimiento^{1,2}
- Durante RM, la sangre del paciente es removida y los hematies sanos son infundidos *secuencialmente*; la variacion de la volemia del paciente es significativa^{1,2}
- Generalmente RH automatico se puede completar en la mitad de tiempo que un RM,² y ademas RH necesita hacerse con menos frecuencia^{1,2}
- Debido a la duracion del procedimiento y la tolerancia limitada del paciente, puede no ser posible alcanzar el punto final deseado (HbS%) al final de un RM²

¹Duclos C, Merlin E, Paillard C, et al. Long-term red blood cell exchange in children with sickle cell disease: manual or automatic? *Transfus Apher Sci.* 2013;48(2):219-222.

²Kuo KHM, Ward R, Kaya B, Howard J, Telfer P. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2015;170(3):425-428.

³National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease. March 2016. nice.org.uk/guidance/mtg28. Accessed on April 18, 2017.

El protocolo RBCX de la Spectra Optia

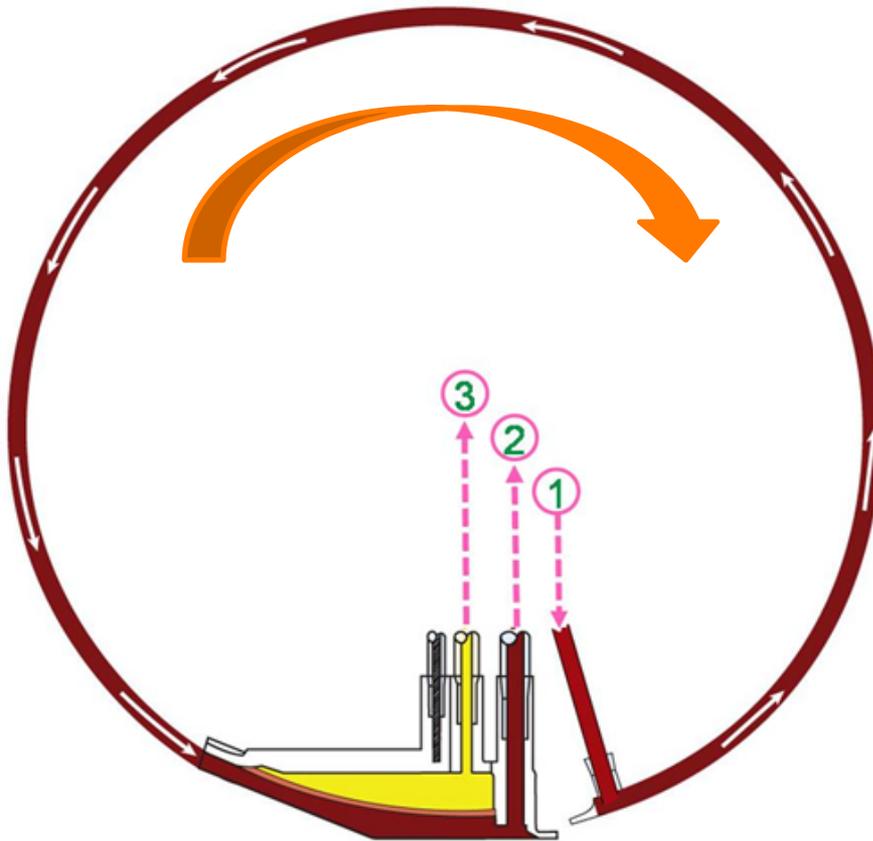
Descripción

- RBCX, también conocido como **Recambio Automático o Transfusión-Recambio**, es una modalidad de la transfusión sanguínea mediante la cual hematies defectuosos son removidos del paciente y hematies normales son simultáneamente infundidos
- RBCX en la Spectra Optia fue aprobado por la FDA para tratar la Anemia Falciforme en adultos y niños.



Como funciona el protocolo RBCX (RH)

Los hematíes son separados utilizando fuerza centrífuga



1. Anticoagulated whole blood enters the channel to separate the RBCs from the buffy coat and plasma.

2. RBCs passively flow to the remove bag.

3. Plasma is pumped to the replacement fluid line where it mixes with the replacement fluid to be pumped to the reservoir.

- Una mezcla del plasma del paciente y hematíes de donante sano es infundida al paciente continuamente

COMO ORDENAR UN PROCEDIMIENTO DE RH CON LA SPECTRA OPTIA:

CONSIDERACIONES MAS RELEVANTES

TERUMOBCT
Unlocking the Potential of Blood



Informacion necesaria

- Sexo
 - Altura
 - Peso
- } VTS
- HCT% del paciente
 - **HCT% final** (post-procedimiento)
 - **Volumen del fluido de reposicion, FCR% o HbS% final**
 - HCT% del fluido de reposicion
 - Balance hidrico

La Spectra Optia usa esta informacion para determinar cuantas unidades de hematies son necesarias, el volumen de anticoagulante a utilizar y la velocidad y duracion del procedimiento

El HCT% final del paciente

Un parámetro clave frecuentemente malinterpretado

- Los pacientes con Anemia Falciforme (AF) tienen un HCT% de base relativamente bajo (18 to 30);¹ a menos que el paciente tenga una anemia sintomática no hay necesidad de aumentarlo, mucho menos al nivel que se considera normal para una persona sana; un HCT% por encima de 30-33% está asociado con hiperviscosidad²
- Está descrito en la literatura que el riesgo de embolia cerebral en pacientes con AF se correlaciona con la severidad de la anemia³, de manera que hay que corregirla
- El HCT% final del paciente tiene un impacto sobre los siguientes parámetros:
 - **Sobrecarga de hierro:** La diferencia entre el HCT% inicial y final determina cuánto hierro se va a infundir al paciente; se puede conseguir un RH neutral en términos de hierro infundido programando el HCT% final = HCT% inicial.
 - **Viscosidad de la sangre,** transporte de oxígeno y, consecuentemente, la supresión de la eritropoiesis⁴ (siguiente diapositiva)
 - **El número de unidades de hematíes** necesarias para completar el procedimiento de RH. Cuanto más alto el final HCT%, más unidades RBC serán necesarias.

1. Hassell K. Sickle cell disease in primary care. University of Colorado. September 1, 2010. Presentation.

2. Kim HC. Red cell exchange: special focus on sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):450-456.

3. Hasan EH, Jasim TA. Stroke in sickle cell disease, risk factors comparative study. *Am J of Med and Med Sci*. 2016;6(1):16-22.

4. Nečas E, Neuwirt J. The role of oxygen supply in the regulation of erythropoiesis in compensated anemia. *Scand J Haematol*. 1969;6(3):179-185.

Viscosidad de la sangre, transporte de oxígeno y supresión de la eritropoyesis vs. HCT% final

- **Viscosidad de la sangre:** El HCT% final del paciente debería ajustarse no más alto que 30–33% (Hb 10-11 g/dL) para mantener la viscosidad de la sangre en un nivel óptimo y minimizar el riesgo de vaso-oclusión¹
 - *“Una viscosidad de la sangre aumentada dramáticamente promueve la fisiología de la deformación de los hematies (sickling).”¹*
 - *“El RH tiene la capacidad de aumentar el transporte de oxígeno y al mismo tiempo reducir la viscosidad de la sangre.”¹*
- Un HCT% > 30–33% está asociado con un transporte de oxígeno sub-óptimo, ya que el **transporte de oxígeno** en pacientes con AF es máximo cuando los valores de Hb están alrededor de 10-11 g/dL¹
- **La supresión de la eritropoyesis**, uno de los objetivos de la terapia transfusional para pacientes con AF, se correlaciona con el transporte de oxígeno; cuando este es óptimo, la eritropoyesis es mínima²

¹Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology*. 2006;2006(1):48-53.

²Nečas E, Neuwirt J. The role of oxygen supply in the regulation of erythropoiesis in compensated anemia. *Scand J Haematol*. 1969;6(3):179-185.

Recambio Hemático en Anemia Falciforme

Paul S. Swerdlow MD – Hematology, ASH, 2006

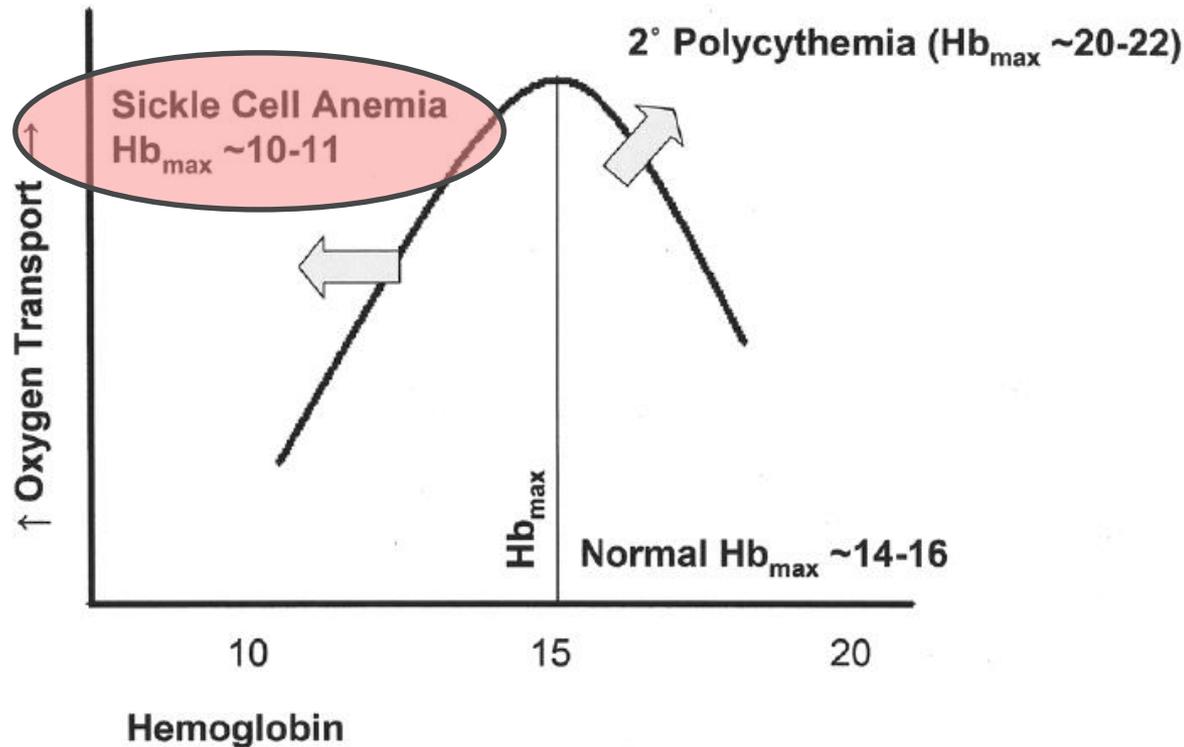
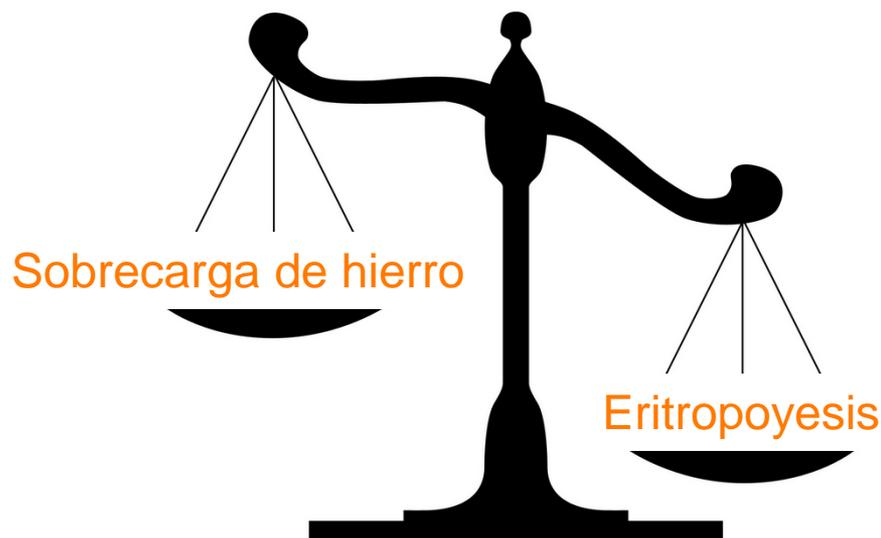


Figure 1. Oxygen transport versus hemoglobin.

Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology*. 2006;2006(1):48-53.

Minimizar la sobrecarga de hierro o suprimir la eritropoyesis?: Una decision médica



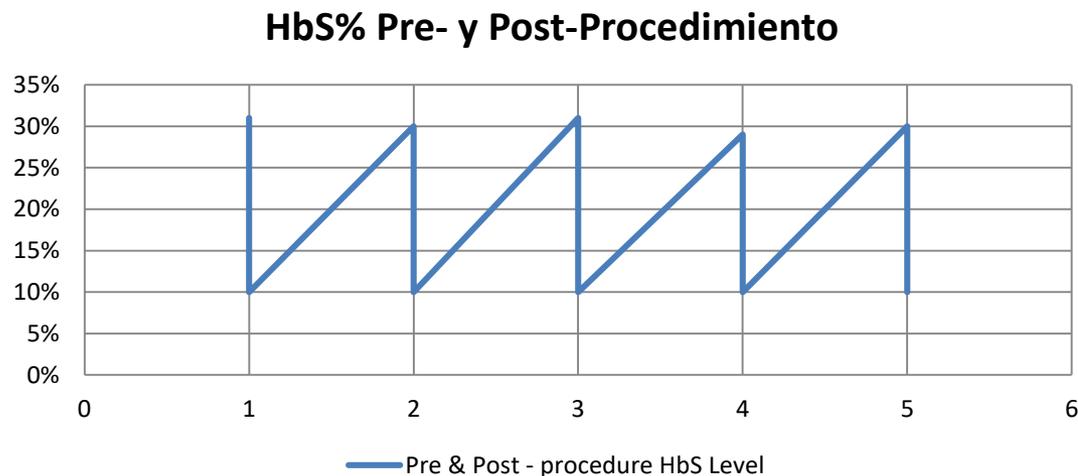
- Incrementando el HCT% del paciente a 30-33% incrementara el transporte de oxigeno, suprimira la eritropoyesis y requirira menos frecuentes procedimientos de RH, pero aumentara la sobrecarga de hierro, lo cual requerira terapia de quelacion del hierro.
- Manteniendo el HCT% del paciente, por otro lado, minimizara la sobrecarga de hierro y la necesidad de quelacion, pero estimulara la eritropoyesis

Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*. 2016;56(7):1707-1715.

El nivel adecuado de Hemoglobina S (HbS)

El nivel de HbS% es crítico para la calidad de vida y la supervivencia

- La literatura mas reciente afirma que los pacientes con AF deberian mantener niveles de HbS% no mas alto del 30%¹ para minimizar complicaciones.
- Para conseguir ese objetivo, generalmente se requiere una HbS% post-procedimiento de alrededor del 10%²
- El siguiente grafico muestra un ejemplo ideal. Los numeros en el eje de las x representan procedimientos de RH.

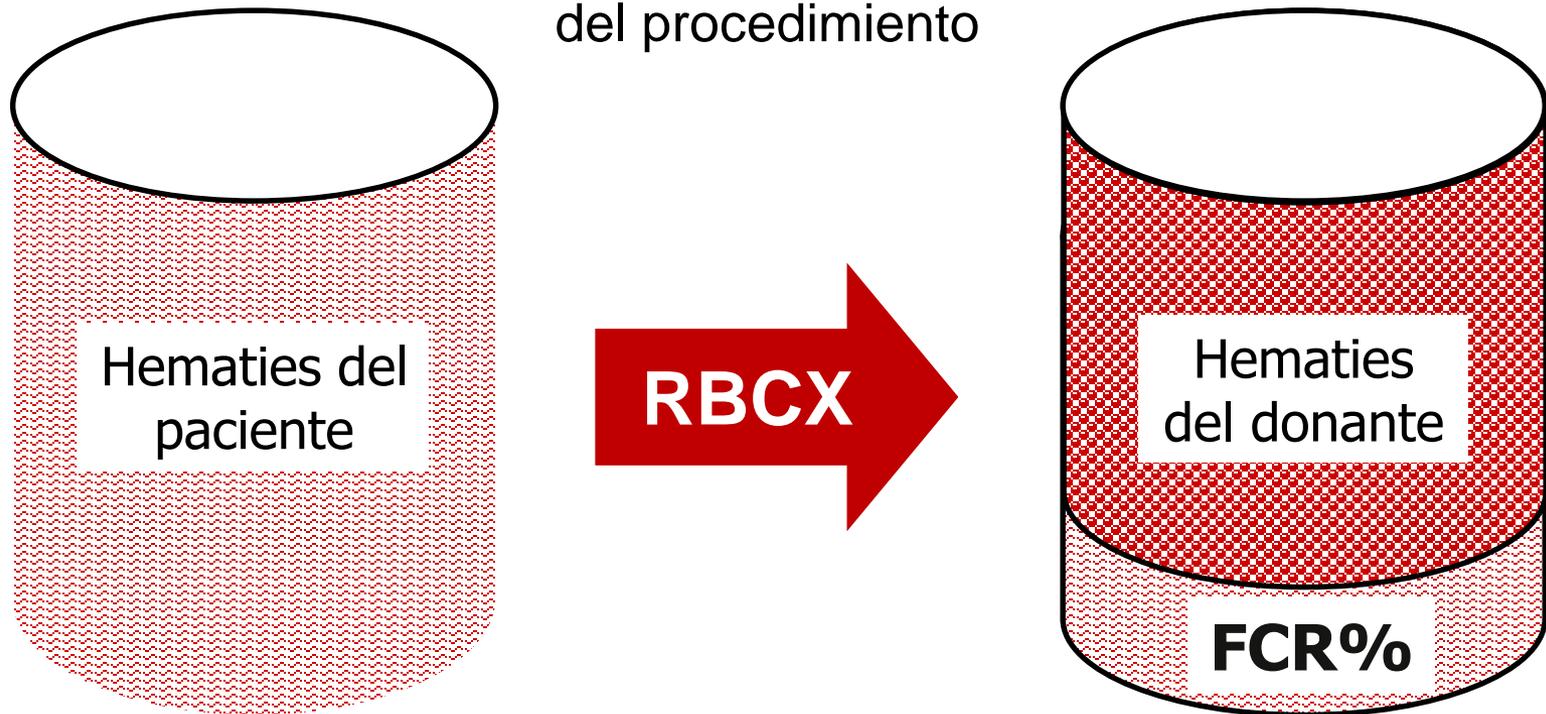


1. Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*. 2016;56(7):1707-1715.
2. Lawson SE, Oakley S, Smith NA, Bareford D. Red cell exchange in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol*. 1999;21(2):99-102.

Introduciendo el concepto de FCR%

Fracción de células restantes

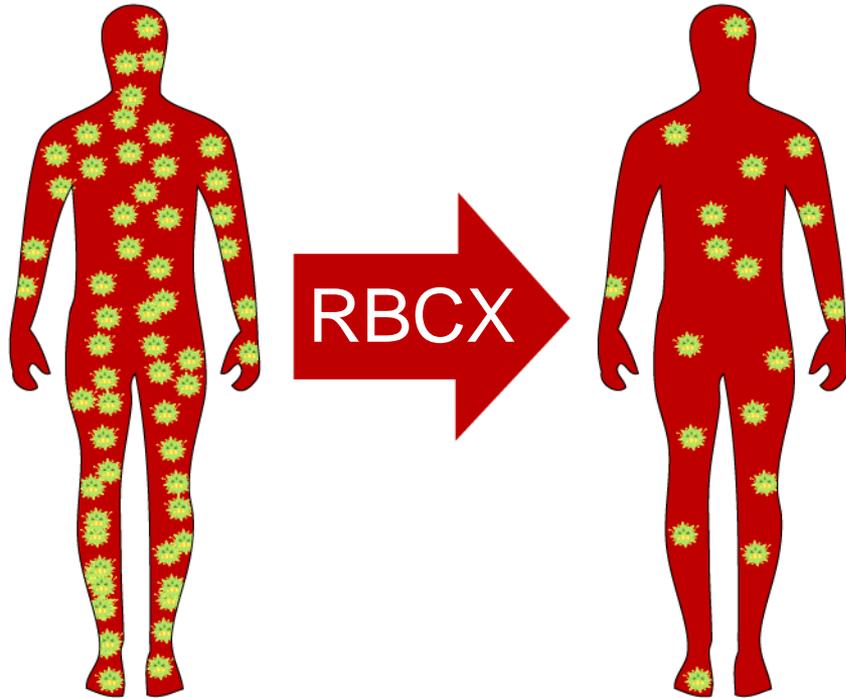
FCR% es el porcentaje del volumen de hematíes del paciente que *quedan* en el cuerpo del paciente al final del procedimiento



Una FCR% mas baja resulta en una HbS% final mas baja y en un volumen mas grande de hematíes recambiados

Relacion entre FCR% y HbS%

No son lo mismo



HbS% del paciente
(Pre-RBCX)
40%

HbS% deseada
(Post-RBCX)
10%

$$\frac{\text{Post-HbS}\%}{\text{Pre-HbS}\%} = \text{FCR}\%$$

$$\frac{10\%}{40\%} = \mathbf{25\%}$$

Como ordenar la HbS% final

Las distintas opciones dependen de los datos disponibles

- La Spectra Optia requiere que el operador entre la fraccion de celulas restantes (**FCR%**) o el **volumen de fluido de reposicion**; entrando cualquiera de ellos permite al Sistema calcular el otro.
- Si se conoce la **HbS%** del paciente, la Spectra Optia se puede programar con este valor y la **HbS% final deseada**; el sistema calcula la FCR% correspondiente FCR% automaticamente.
- Asi pues, el operador de la Spectra Optia necesita saber por lo menos **uno** de los siguientes valores para programar la maquina:
 1. FCR% deseada
 2. La HbS% del paciente **y** la HbS% final deseada
 3. El volumen disponible de fluido de reposicion

PROTOCOLO DE DEPLECION/RECAMBIO CON LA SPECTRA OPTIA RBCX

TERUMOBCT
Unlocking the Potential of Blood



Depleción/Recambio - Spectra Optia RBCX



- La Spectra Optia tiene una nueva opción de RBCX llamada Depleción/Recambio (D/R)
- El propósito de D/R es ahorrar hemáties o reducir la frecuencia de procedimientos comparado con el procedimiento RBCX estándar
- D/R fue diseñado para ser un procedimiento de RBCX más eficiente, no para reducir la sobrecarga de hierro de pacientes con anemia drepanocítica más allá de lo que el procedimiento RBCX estándar puede hacer

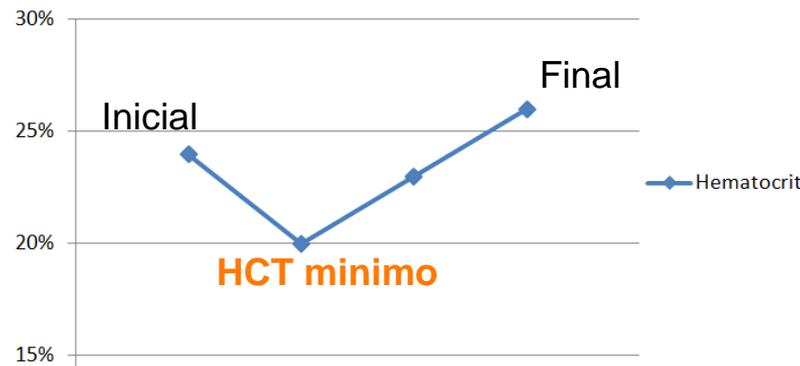
Depleción/Recambio – Spectra Optia RBCX (2)

■ Fase 1: Deplecion isovolemica de hematies

- Hematies del paciente son removidos y reemplazados isovolemicamente con un fluido de reposicion, disminuyendo el HCT% del paciente y dejando un volume menor de hematies para ser recambiados.

■ Fase 2: Recambio de hematies

- Los hematies son **recambiados** y el HCT% es eventualmente incrementado al valor final deseado.
- En resumen, el resultado es un procedimiento de RBCX mas eficiente en donde un volume menor de hematies es necesario para alcanzar los mismos puntos finales^{1,2}



¹Kim HC. Red cell exchange: special focus on sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):450-456.

²Sarode R, Matevosyan K, Rogers ZR, Burner JD, Rutherford C. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *J Clin Apher*. 2011;26(4):200-207.

Aloinmunización en Transfusión Sanguínea

Es más baja en pacientes tratados con RH que con transfusión simple ^{1,2}

- “Los aloanticuerpos formados por cada 100 bolsas de hematies infundidos fue 0.013 en el grupo tratado con RH y 0.143 en el grupo tratado con transfusión simple.”¹
- “El grupo tratado con RH recibió más sangre (338.5 unidades/paciente vs. 152.2 unidades/paciente, $p = 0.001$).”¹
- “La preocupación acerca de una aloinmunización más alta con RH parece estar injustificada.”¹
- “El RH no incrementa el nivel de aloinmunización o impide la posibilidad de mantener la HbS por debajo de 30% a pesar de una reticulocitosis incrementada.”³

¹Wahl SK, Garcia A, Hagar W, Gildengorin G, Quirolo K, Vichinsky E. Lower alloimmunization rates in pediatric sickle cell patients on chronic erythrocytapheresis compared to chronic simple transfusions. *Transfusion*. 2012;52(12):2671-2676.

²Michot JM, Driss F, Guitton C, et al. Immunohematologic tolerance of chronic transfusion exchanges with erythrocytapheresis in sickle cell disease. *Transfusion*. 2015;55(2):357-363.

³Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*. 2016;56(7):1707-1715.

TERUMOBCT
Unlocking the Potential of Blood

Gracias por su atención!

