

Hemaféresis terapéutica. Actividad realizada en el período 2008-2012

Dres. Juan Insagaray*, Felipe Lemos*, Ismael Rodríguez Grecco†, Alba Menyout‡, Pierina Barindelli§, Gabriela Rivas*, Andrés Rodríguez Canterat‡, Cecilia Moíno§, Mónica Montelongo§, Natalia Lamela‡, Jimena González Brun‡, Maximiliano Berro†

Resumen

Los procedimientos de hemaféresis terapéuticas constituyen una herramienta importante para el tratamiento de un número creciente de patologías, en algunas de ellas es considerada como primera línea de tratamiento de acuerdo a las guías de la Asociación Americana de Aféresis (ASFA). Utiliza la circulación extracorpórea y en la mayoría de los casos la centrifugación como método para separar los diferentes componentes de la sangre y remover anticuerpos, complejos inmunes y en ocasiones células en exceso que producen la enfermedad. Es una terapéutica segura y efectiva cuando se realiza por personal entrenado y en áreas destinadas para tal fin. Presentamos en este trabajo la experiencia del equipo de aféresis de la Cátedra de Medicina Transfusional entre los años 2008 y 2012, en relación con patologías tratadas y eventos adversos vinculados con dichos procedimientos.

Palabras clave: PLASMAFÉRESIS

Key words: PLASMAPHERESIS

Introducción

“Apheresis” deriva de la palabra griega “aphairesis”, que significa separar o remover. Este término originalmente fue utilizado por Abel, Rowntree y Turner para describir el recambio plasmático manual, o sea la remoción de unidades de sangre anticoaguladas con heparina seguidas por centrifugación para separar los elementos celulares del plasma. Los elementos celulares eran mezclados con un líquido de reemplazo para ser reemplazados descartando el plasma. Estos autores describieron el procedimiento como tratamiento experimental de la toxemia en perros nefrectomizados⁽¹⁾. El primer procedimiento de plasmaféresis manual en humanos fue realizado en 1944 por Tui y colaboradores, con fines también experimentales, para determinar la tasa normal de regeneración proteica en seis donantes voluntarios⁽²⁾. Habitualmente son utilizados como sinónimos los términos plasmaféresis y recambio plasmático terapéutico, sin embargo el primero se refiere al procedimiento donde hay una pequeña remoción de plasma, que usualmente no excede el 15% del volumen sanguíneo, y generalmente el plasma removido es utilizado para la obtención de hemoderivados tales como: albúmina, inmunoglobulina, factores de la coagulación, etcétera, de donantes sanos. El segundo término se refiere a un procedimiento de hemaféresis terapéutica donde hay una remoción de más de una volemia plasmática utilizando una solución de reemplazo para mantener la normovolemia⁽³⁾. Otros procedimientos de hemaféresis terapéuticas utilizados son la

* Prof. Adj. de la Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Prof. Titular de la Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Asistente de la Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

§ Residente de la Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Juan Insagaray. Av. Italia s/n, CP: 11.600. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: jeinsagaray@hotmail.com

Recibido: 22/12/13

Aceptado: 21/9/14

trombocitoaféresis, por ejemplo en pacientes con trombocitemia esencial donde el exceso de plaquetas (recuentos por encima de $1.000.000 \text{ mm}^3$ y/o presencia de sintomatología trombótica o hemorrágica) es removido y descartado, la leucoaféresis donde se remueve y descarta el exceso de blastos, por ejemplo en pacientes con leucemias agudas, en donde pueden presentarse elementos de hiperviscosidad asociados con fenómenos de leucostasis y la eritroaféresis utilizada en pacientes con policitemia vera, hemocromatosis hereditaria, etcétera, procedimiento en el cual la sangre del paciente pasa a través de un dispositivo médico que separa los glóbulos rojos de los demás componentes de la sangre. Los glóbulos rojos son retirados y sustituidos por una solución cristaloides o coloidal en caso de que sea necesario⁽⁴⁻⁶⁾. Desde hace unos años estos procedimientos se realizan con equipos automatizados mejorando la eficacia y seguridad del paciente.

En Uruguay, la historia de la hemaféresis mecánica comienza a principios de la década de 1980 con la llegada de los primeros separadores celulares. Uno de flujo continuo, Aminco Celltrifuge, para nuestra Cátedra, y dos de flujo discontinuo, Haemonetics modelo 30S, para el servicio de Hemoterapia del Hospital Militar y del Hospital Británico⁽⁷⁾.

Vázquez MA y colaboradores publican en 1994 un trabajo realizado en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas sobre 52 procedimientos de hemaféresis realizados con el separador celular Haemonetic 30S de flujo discontinuo⁽⁸⁾.

En la Cátedra de Medicina Transfusional se vienen realizando procedimientos de hemaféresis terapéutica desde hace más de 30 años, esto ha permitido la formación continua de recursos humanos en esta área de la especialidad. Desde el año 2007 se han tomado como referencia las guías de la Asociación Americana de Aféresis (ASFA), que ha venido actualizando de manera sistemática las indicaciones de esta terapéutica mediante el análisis de la literatura internacional existente. En la última revisión de la ASFA, publicada en el año 2013, un comité integrado por diez miembros especialistas en diferentes disciplinas (medicina transfusional, hematología, oncología, nefrología, entre otras) de Estados Unidos, revisó las publicaciones existentes en relación con diferentes patologías que requirieron de la hemaféresis como terapéutica. Esta revisión abarcó: incidencia de la enfermedad, descripción de la misma, manejo racional, volúmenes tratados, tipos de fluidos de reemplazo, frecuencia y óptima duración de los tratamientos⁽⁹⁾.

A pesar de que constituye un tratamiento de primera línea en muchas enfermedades inmunomediadas, son muy escasas las publicaciones existentes en el medio local⁽⁸⁾.

Tabla 1. Tipo, número de procedimientos y pacientes

Procedimiento	Número de procedimiento	Número de pacientes
RPT	156	20
Trombocitaféresis	4	1
Leucoaféresis	1	1
Total	161	22

Esto ha limitado el conocimiento sobre cuáles son las enfermedades habitualmente tratadas, su frecuencia y el tipo de complicaciones presentadas durante la hemaféresis en nuestro país.

El objetivo de este trabajo es describir la actividad realizada por nuestro equipo en el período transcurrido entre los años 2008 y 2012, y aportar datos en relación con esta terapéutica que permita acercarnos a una mejor comprensión de lo que ocurre en Uruguay.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, donde se analiza el trabajo realizado en el período comprendido entre los años 2008 y 2012. Se realizó una revisión de los protocolos de los procedimientos y las historias clínicas de 22 pacientes. Se analizaron un total de 161 procedimientos de hemaféresis terapéuticas que incluyeron: 156 recambios plasmáticos terapéuticos (RPT), 4 trombocitaféresis y 1 leucoaféresis (tabla 1).

La distribución de pacientes por sexo y edad fue de 13 mujeres y 9 hombres, con un rango de edades entre 17 y 77 años y una media de 46,7 años. Dos de los pacientes con síndrome de Guillan Barre (SGB) internados en cuidados intermedios (CI); tres pacientes con crisis miasténica (uno internado en CI de emergencia; dos en centro de tratamiento intensivo [CTI]); un paciente con miastenia gravis (MG) en preoperatorio de timectomía internado en CI; un paciente con síndrome de Goodpasture internado en CTI; dos pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) internados, uno en CI y el segundo en CTI; dos pacientes con síndrome de hiperviscosidad por mieloma múltiple internados en CI; un paciente con vasculitis de Wegener internado en CI; un paciente con trombocitemia esencial (TE), y otro con leucemia mieloide aguda (LAM), ambos en CI, y ocho pacientes que presentaron rechazo de trasplante renal en Unidad de Trasplante del Centro de Nefrología (UTCN) (tabla 2).

La mayoría de los pacientes presentaban una situación clínica grave y de alta complejidad, recibiendo tratamientos de soportes simultáneos en base a ventilación

Tabla 2

Patologías tratadas <i>Diagnósticos</i>	Categoría de indicación ASFA	Número de pacientes tratados	Área internación	
			CI	CTI
Rechazo trasplante renal	I	8		
Síndrome de Guillain-Barré	I	2	2	
Miastenia gravis	I	4	2	2
Síndrome de Goodpasture	I	1		1
PTT	I	2	1	1
Vasculitis de Wegener	I	1	1	
Mieloma múltiple (hiperviscosidad)	I	2	2	
TE	II	1	1	.
LAM (hiperviscosidad)	I	1	1	.
Total		22	10	4

mecánica, fármacos vasoactivos y tratamiento de sustitución de función renal.

Para la realización del tratamiento, el médico tratante solicitó interconsulta, el equipo evaluó indicación, oportunidad, y dispuso el plan terapéutico en función de lo establecido en las guías de la ASFA.

La ASFA describe en categorías el rol de la aféresis en el tratamiento de estas enfermedades, el grado de recomendación está basado en la metodología GRADE, respaldando la fuerza de la recomendación del tratamiento en función de la calidad de la evidencia⁽⁹⁻¹²⁾ (tabla 3).

Los procedimientos fueron realizados con equipo Spectra COBE con el kit descartable adecuado al procedimiento seleccionado (figura 1).

Este separador de células sanguíneas es un equipo de flujo continuo que se utiliza para extraer el plasma o las células seleccionadas. Está compuesto de un canal de doble etapa, separando las poblaciones celulares mediante un proceso de centrifugación devolviendo el resto de la sangre al paciente/donante. El kit comprende: aguja de acceso, aguja de retorno, bolsa de recolección de células, bolsa de recolección de plasma y filtros (barreras estériles usadas en las líneas de los fluidos entrantes). Los procedimientos automatizados del sistema fijan y mantienen la interfase hematíes/plasma al definir los flujos de bombeo, el tiempo del proceso y la velocidad de la centrifuga⁽¹³⁾.

De acuerdo al protocolo de trabajo, por razones de seguridad todos los procedimientos fueron realizados en

áreas de reanimación, donde es posible tratar complicaciones durante el procedimiento. En todos los casos se realizó monitorización cardiovascular de los pacientes. Para iniciar los tratamientos se solicitó valoración con exámenes complementarios (hemograma, ionograma con Ca⁺ iónico, estudio de hemostasis (tasa protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcialmente activado [aPTT], dosificación de fibrinógeno y tipificación de grupo sanguíneo ABO y Rh).

Los procedimientos se realizaron a través de catéteres venosos centrales doble luz multifenestrados o catéteres centrales simples; en pacientes con rechazo de trasplante renal que presentaban fistulas arteriovenosas se utilizaron estas como vías de acceso y retorno.

Dado que se trata de un procedimiento que requiere circulación extracorpórea, se realiza anticoagulación con adenina-citrato-dextrosa formula A (ACD-A) para evitar que la sangre se coagule al entrar en contacto con el plástico del circuito extracorpóreo. El ACD es el anticoagulante de elección en aféresis, a diferencia de la heparina que se utiliza en hemodiálisis, aunque en ocasiones pueden utilizarse ambos⁽¹⁴⁾. En los RPT como solución de reemplazo para mantener la iso volemia se utilizó solución de albumina al 4%, salvo en el tratamiento de los pacientes con púrpura PTT y en el preoperatorio de timectomía en el paciente con MG, en los que se utilizó plasma fresco congelado (PFC) total o parcialmente⁽¹⁵⁾.

En los procedimientos de leucoaféresis y trombocitoféresis se utilizaron expansores plasmáticos sintéticos como el hidroxietilalmidón al 6%. Se realizó profi-

Tabla 3. Categorías de la ASFA 2010

Categoría	Definición
I	Enfermedades donde la aféresis es aceptada como primera línea de tratamiento, sea aisladamente o en conjunto con otras terapéuticas
II	Enfermedades donde la aféresis se acepta como segunda línea de tratamiento, sea aislada o en conjunto con otras terapéuticas
III	El óptimo rol de la aféresis no está establecido, la decisión de hacerlo debe ser individualizada
IV	La evidencia demuestra que la aféresis es inefectiva o riesgosa

laxis de la hipocalcemia de manera sistemática con gluconato de calcio 2 gramos intravenoso en los RPT luego del primer litro de plasma recambiado, en ocasiones se realizó como tratamiento por presentar sintomatología⁽¹⁶⁾.

Se contó con consentimiento informado y firmado antes del inicio de cada procedimiento.

Resultados

Se realizaron en total 161 procedimientos de hemaféresis terapéuticas: 156 recambios plasmáticos terapéuticos, 4 trombocitoféresis y 1 leucoaféresis.

Las patologías tratadas fueron: a) rechazo de trasplante renal: 8 pacientes; b) síndrome de Guillain-Barré: 2 pacientes; c) MG: 4 pacientes, 3 en crisis miasténica y 1 paciente en el preoperatorio de timentomía; d) síndrome de Goodpasture: 1 paciente; e) PTT: 2 pacientes; f) síndrome de hiperviscosidad por mieloma múltiple: 2 pacientes; g) vasculitis de Wegener: 1 paciente; h) trombocitemia esencial (TE): un paciente; i) LAM4 (hiperleucocitosis): 1 paciente (tabla 2).

La media de RPT por paciente fue de 6,86, con un mínimo de 2 y un máximo de 21. El volumen de plasma/kg/peso recambiado promedio fue de 346,2 ml/kg/peso, con un máximo de 913 ml y un mínimo de 41,5 ml.

En todos se recambiaron entre 1 y 1,5 vollemias plasmáticas, removiendo entre 65%-75%, respectivamente, de anticuerpos y complejos inmunes involucrados en la etiopatogenia. El tiempo insumido por procedimiento fue entre 80 y 150 minutos.

En el paciente con LAM4, con hiperleucocitosis (leucocitos 151.000 mm³ con predominio de blastos) sintomática, se realizó leucoaféresis terapéutica, logrando un descenso discreto a 130.000/mm³, no pudiendo continuar el tratamiento dada la inestabilidad hemodinámica del paciente, falleciendo a las 36 horas por causas vinculadas a su enfermedad de fondo.

El paciente con TE requirió cuatro trombocitoféresis terapéuticas reduciendo el recuento plaquetario de 1.151.000/mm³ a 514.000/mm³, mejorando significativamente su condición clínica.

Las reacciones adversas registradas intraprocedimiento fueron: chuchos de frío en tres pacientes (1,86%), parestesias peribucales por hipocalcemia en dos pacientes (1,24%), hipotensión sintomática en dos pacientes (1,24%), convulsión en un paciente (0,62%), reacciones vasovagales en dos pacientes (1,24%), reacción anafiláctica en un paciente (0,62%), no se registraron casos fatales.

En el caso del paciente que presentó una convulsión, se lo atribuyó a su enfermedad de base (PTT) y no se vinculó al procedimiento en sí mismo.

El paciente que presentó reacción anafiláctica tenía antecedentes personales de reacciones alérgicas severas, y a pesar de haber realizado preventivamente antihistamínicos y corticoides, a los pocos minutos de iniciado el procedimiento presenta rush cutáneo generalizado, insuficiencia respiratoria severa, que obliga a suspender el tratamiento y a realizar tratamiento con adrenalina, antihistamínicos y corticoides, mejorando su sintomatología. No se pudo establecer la causa, planteándose una vinculación probable con la solución de reemplazo (albúmina al 4%)⁽¹⁷⁾.

Discusión y conclusión

Consideramos que la hemaféresis terapéutica es una herramienta de gran utilidad en determinadas patologías, muchas de ellas con baja prevalencia, en donde se considera primera línea de tratamiento según las guías de la ASFA. Estas han sido creadas en base a evidencia científica existente y con aceptación internacional, como indicaciones de hemaféresis en clínica médica.

La patología más frecuentemente tratada fue el rechazo de trasplante renal inmunomediado por anticuerpos, debido en parte a que el nivel de evidencia a favor de realizar este tratamiento se ha ido incrementando en los últimos años, y que nuestro hospital es centro de referencia para trasplante renal. Es una terapéutica segura cuando se lleva a cabo en áreas que permiten la monitorización adecuada y es realizada por personal entrenado. En nuestro trabajo todos los pacientes estaban ingresados en áreas de cuidados especiales como CI, CTI y Centro de Nefrología.

Sin embargo, dado que es un procedimiento que involucra una circulación extracorpórea con la necesidad de utilizar soluciones de reemplazo (albumina, plasma fresco) existe la probabilidad de reacciones adversas que en ocasiones pueden llegar a ser graves. En nuestro trabajo las reacciones adversas registradas están dentro



Figura 1. Separador celular COBE Spectra.

de las frecuencias publicadas en la bibliografía internacional⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la clasificación de severidad de las mismas la mayoría fueron leves o moderadas, salvo la reacción anafiláctica que se consideró severa (obligó a suspensión del procedimiento), de acuerdo a la clasificación del grupo de aféresis sueco⁽¹⁹⁾.

Dado que en muchas patologías, como se mencionó anteriormente, la hemaféresis constituye la terapéutica de primera línea y en algunos casos puede requerirse de manera urgente (por ejemplo PTT, leucoestasis en LMA, síndromes de hiperviscosidad, entre otras), así como un incremento en el número de las patologías en que está indicada (pasando de 68 a 78 en la última revisión ASFA 2013), consideramos que todas las instituciones de salud de nivel terciario deberían tener la posibilidad de acceder en forma rápida y oportuna a este tipo de terapéutica, debiendo contar con una unidad de aféresis, con recursos humanos capacitados, disponibilidad adecuada de insumos y equipos para realizarla.

Este trabajo no tuvo como finalidad hacer un análisis comparativo de resultados de tratamientos con hemaféresis, sino mostrar la experiencia en este período de tiempo por el equipo de aféresis en cuanto a patologías

tratadas, complicaciones específicas del tratamiento y seguridad.

Abstract

Therapeutic hemapheresis procedures constitute an important tool for the treatment of a growing number of conditions – being it the first line treatment for certain pathologies, according to the guidelines of the American Society of Apheresis (ASFA). It uses extracorporeal circulation and in most cases centrifugations is done to separate the different components in the blood, and to remove antibodies, immune complexes and sometimes excess cells that produce the disease. It is a safe and effective therapy when carried out by trained staff, in areas specially equipped for such purpose. This study presents the experience of the apheresis team at the Department of Transfusion Medicine between 2008 and 2012, in terms of the diseased treated and the side effects associated to such procedures.

Resumo

Os procedimentos de aféreses terapêutica ou hemaféreses são uma importante ferramenta para o tratamento de um número crescente de patologias sendo considerados, de acordo com as pautas da Associação Americana de Aféreses, como primeira linha de tratamento para algumas patologias. Utiliza a circulação extracorpórea e, na maioria dos casos a centrifugação como método para separar os diferentes elementos do sangue e para remover anticorpos, complexos imunes e eventualmente o excesso de células que produzem a doença. É um tratamento seguro e efetivo quando é realizado por profissionais bem preparados e em áreas destinadas especificamente para esse fim. Apresentamos neste trabalho a experiência da equipe de aféreses terapêutica da Cátedra de Medicina Transfusional no período 2008 - 2012, as patologias tratadas e os eventos adversos vinculados com estes procedimentos.

Bibliografía

1. **Abel JJ, Rowntree LC, Turner BB.** Plasma Removal with return of corpuscles. *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5:625-41.
2. **Tui C, Bartter FC, Wright, Holt RB.** Red cell reinfusion and frequency of plasma donations; preliminar report of multiple donations in 8 weeks by each 6 donors. *JAMA* 1944; 124:331-6.
3. **Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis.** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25(3):83-177.

4. **Taft EG, Babcock RB, Scharfman WB, Tartaglia AP.** Plateletpheresis in the management of thrombocytosis. *Blood* 1977; 50(5):927-33.
5. **Adami R.** Therapeutic thrombocytapheresis: a review of 132 patients. *Int J Artif Organs* 1993; 16(Suppl 5): 183-4.
6. **McLeod BC, Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kasprisin DO, Kiprof DD, et al.** Management of hematological disorders and cancer. *J Clin Apher* 1993; 8(4):211-30.
7. **Decaro J, Lemos F, Magri M.** Historia de la medicina transfusional. Montevideo: UDELAR, Facultad de Medicina, 2010:87-113.
8. **Vázquez MA, Perdomo S, Perdomo A, Cardeza A, Pereira A.** Hemaféresis: experiencia en niños. *Hemoterapia* 1994; 6:4-8.
9. **Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, 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 sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28(3):145-284.
10. **Shaz BH, Linenberger ML, Bandarenko N, Winters JL, Kim HC, Marques MB, et al.** Category IV indications for therapeutic apheresis: ASFA fourth special issue. *J Clin Apher* 2007; 22(3):176-80.
11. **Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al; American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis.** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22(3):106-75.
12. **Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL.** The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22(3): 96-105.
13. **Caridian BCT.** COBE Spectra Apheresis System Essentials. Therapeutic Apheresis Guide for use with COBE Spectra system versions 4.7, 5.1-5.9, 6.0-6.9, 7.0-7.9. Lakewood, Colorado US: Caridian BCT, 2008.
14. **Okafor C, Kalantarinia K.** Vascular access considerations for therapeutic apheresis procedures. *Semin Dial* 2012; 25(2):140-4.
15. **McLeod BC.** Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012; 52(Suppl 1):38S-44S.
16. **Hester JP, McCullough J, Mishler JM, Szymanski IO.** Dosage regimens for citrate anticoagulants. *J Clin Apher* 1983; 1(3):149-57.
17. **Bambauer R, Jutzler GA, Albrecht D, Keller HE, Kohler M.** Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1989; 17(1):9-26.
18. **Kaplan AA.** Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(6):1180-96
19. **Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group.** Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci* 2003; 29(2):159-66.