

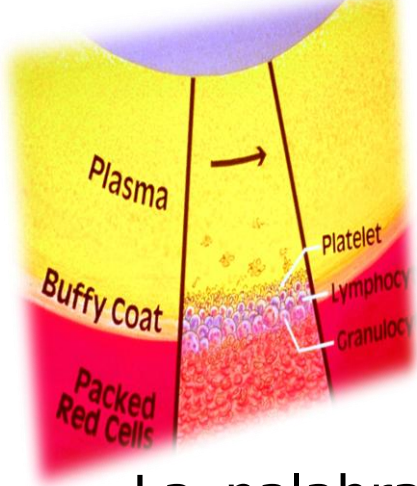
# **TERAPIAS DE SUBSTITUCION DEL PLASMA EN ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS CRITICAS**

---



**MD.Castellà- 27-01-2011**

# AFERESIS



La palabra aféresis deriva del griego y significa “quitar o remover parte del todo”. El hombre a lo largo de la historia ha intentado, para mantener su salud, eliminar todas aquellas toxinas que circulaban por el torrente circulatorio.

- 1914: Abel y Rowntree obtención de antisueños animales
- 1939-1945: Obtención de plasma para fines terapéuticos
- 1960: Fahey en S. hiperviscosidad en M. Waldenström

# AFERESIS

- Deplección celular
- Recambio de componentes sanguíneos
- Deplección selectiva o modificación de componentes

# RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPEÚTICO (RPT)

El RPT es la extracción de plasma y su sustitución por una solución de reposición ya sea plasma o cualquier otra solución que mantenga el volumen y la presión oncótica del paciente.

- Extracción aloanticuerpos
- Extracción autoanticuerpos
- Extracción de mediadores inflamatorios
- Extracción toxinas endógenas
- Extracción proteínas monoclonales
- Extracción de componentes plasmáticos producidos en exceso
- Aporte de un componente deficitario del plasma

# SOLUCIONES DE REPOSICION

## ➤ Plasma fresco

Solución ideal por aportar todos los elementos necesarios, pero es responsable de un gran número de efectos adversos

## ➤ Albúmina 5%

Menor número de efectos adversos, pero depleción de factores de coagulación e inmunoglobulinas?

## ➤ Soluciones cristaloides

Menos utilizadas por no mantener presión oncótica. Se han utilizado en primera fase.

## ➤ Expansores sintéticos

# GRADO DE ACEPTACION AFERESIS ASFA

<b>Categoría I</b>	Enfermedades en las cuales la aféresis es aceptada como terapia de primera línea ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento
<b>Categoría II</b>	Enfermedades en las cuales la aféresis es aceptada como terapia de segunda línea ya sea como tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades
<b>Categoría III</b>	El efecto óptimo de la aféresis no está establecido. La decisión tiene que ser individualizada
<b>Categoría IV</b>	Enfermedades en que la evidencia de las publicaciones demuestran o sugieren que la aféresis es ineficiente o dañina

# ENFERMEDADES CON CATEGORIA I PARA RPT

- S. Guillen-Barré
- Granulomatosis de Wegwner
- Crioglobulinemia secundaria a Hepatitis C
- Glomeruloesclerosis focal segmentaria recurrente
- **Hiperviscosidad en gammopatias monoclonales**
- Miastenia Gravis (moderada,severa, pretimectomia)
- Polineuropatias IgG/IgA
- Enfermedad de Pandalas
- Rechazo en trasplante renal por anticuerpos
- **Microangiopatía trombótica por Ticlopidina/clopidogrel**
- **Púrpura Trombótica Trombocitopática**
- **S. Hemolítico-Urémico atípico asociado a Ac contra el factor H**
- E. Wilson

# HIPERVISCOSIDAD EN MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

- Síndrome hiperviscosidad
- Profilaxis tratamiento anticuerpo monoclonal Anti.CD-20 (Rituximab) si IgM > 5000mg/dl

## Tratamiento:

- 1-1,5 volúmenes plasmáticos
- Solución reposición albúmina o salina/albúmina
- Duración: diaria hasta desaparición de los síntomas



# SITUACIONES CRITICAS EN HEMATOLOGIA

## Anemias hemolíticas microangiopáticas

- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
- Microangiopatía trombótica asociada a Ticlopidina/Clopidrogel
- S. Hemolítico urémico (SHU) atípico asociado a anticuerpos contra el factor H

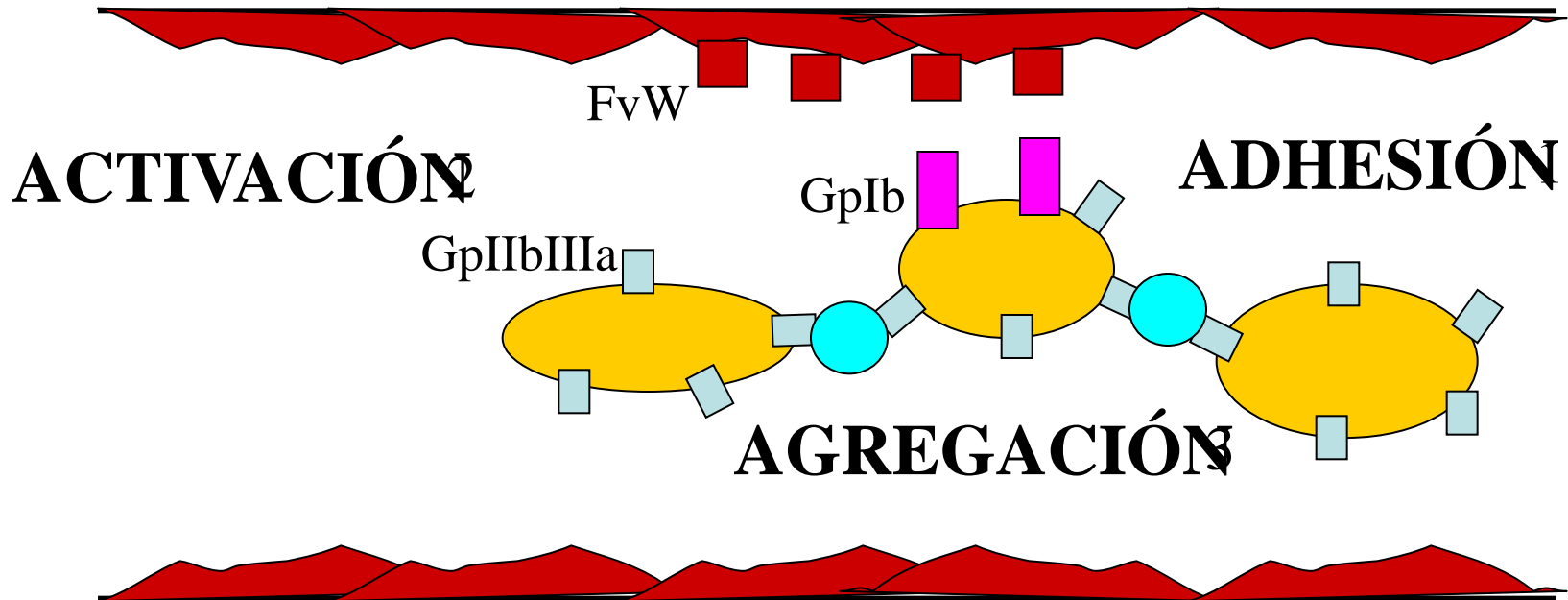
# PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

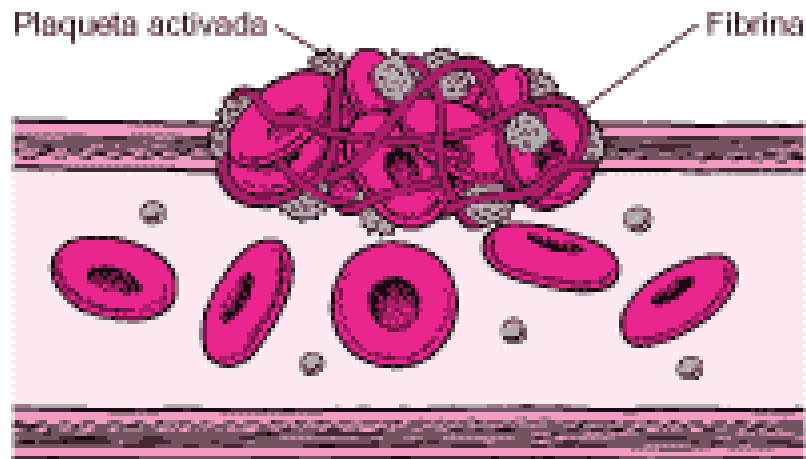
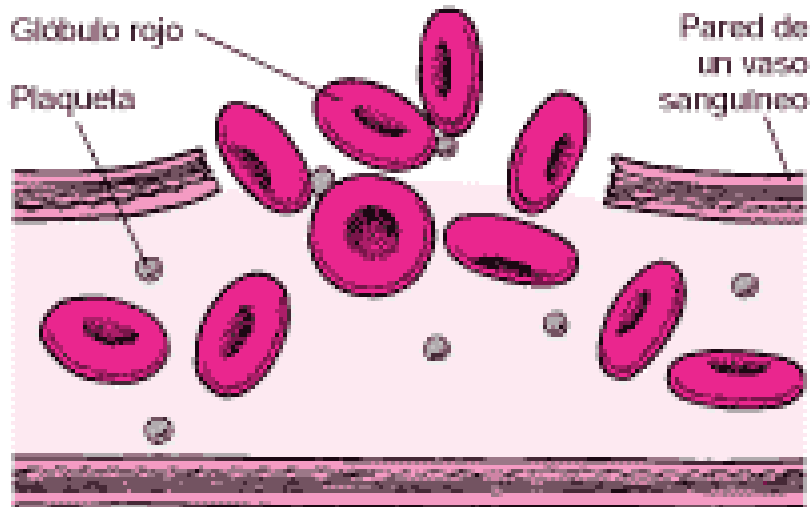
La PTT es una rara entidad clínica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia por consumo con formación de trombos de predominio paquetar en la microcirculación. Sin tratamiento en el 90% de los casos tiene una evolución rápidamente progresiva hacia la muerte del enfermo.

Desde el descubrimiento que la PTT se asocia a un déficit severo de la metaloproteasa fragmentadora de los multímeros del Factor Von Willebrand, ADAMTS 13, se ha sugerido su inclusión en el diagnóstico, pero existen pacientes con un claro diagnóstico de PTT sin déficit de ADAMTS 13.

# HEMOSTASIA PRIMARIA

Tapon plaquetar



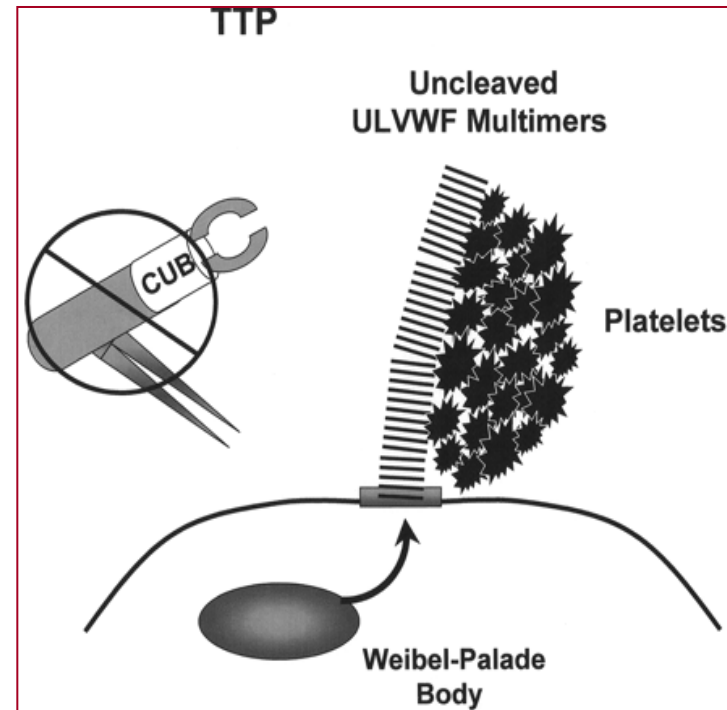
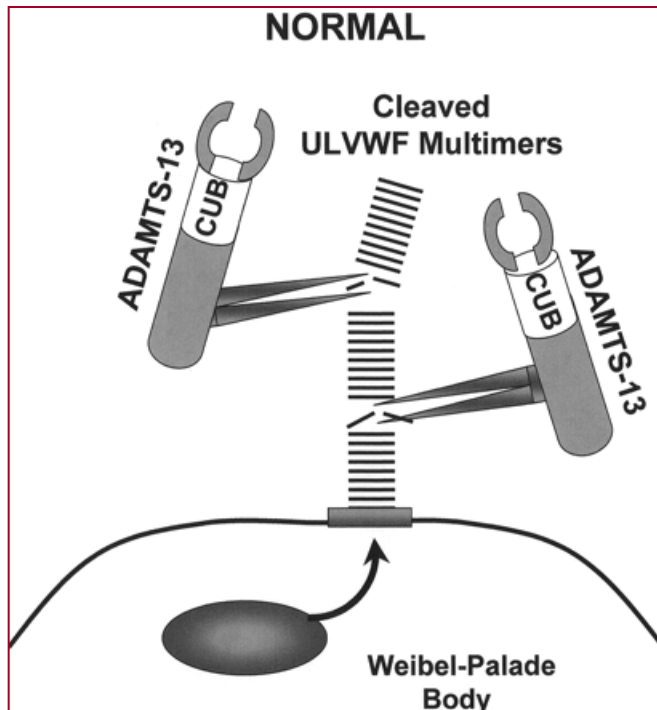


## El FvW és:

- Glicoproteína producida por las células endoteliales y megacariocitos
- Contribuye en la agregación plaquetar
- Se almacena en forma de polímeros de gran Pm en los gránulos de las plaquetas i en les c. endoteliales
- Los multímeros de elevado Pm favorecen mayor agregación
- En el plasma son degradados por el ADAMTS 13

# PTT: ADAMTS 13

Metaloproteasa zinc dependiente, segregada por los hepatocitos codificada por el cromosoma 9q34, fragmentadora de los multímeros de alto Pm del factor Von Willebrand




# PTT: CLASIFICACION

- Hereditaria: S.Upshaw-Schulman
- Adquirida.
  - Idiopática
  - Asociado a
    - Embarazo
    - Neoplasia
    - E. autoinmunes
    - Infecciones
    - Trasplante c. hematopoyéticas
    - Inducido por fármacos: Ticlopidina/ Clopidrogel

# PTT: CLINICA

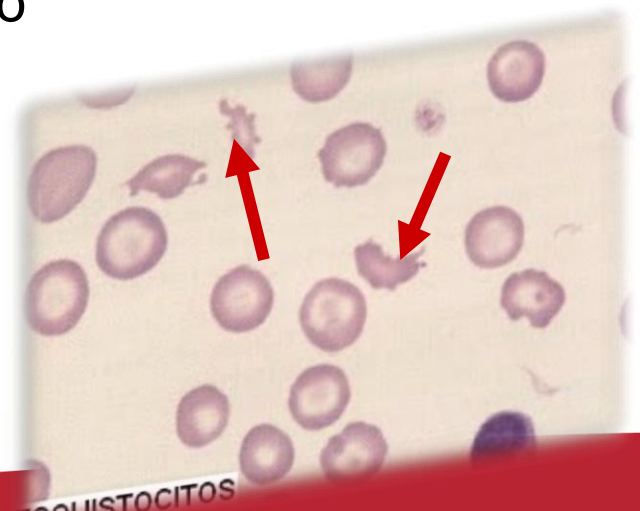
- Anemia
- Trombopenia
- Fiebre
- Alteraciones neurológicas
- Afectación renal



Trombopenia  
Esquistocitos  
LDH elevada

# PTT: PARAMETROS LABORATORIO I

- Trombopenia severa
- Anemia
  - ↳ Esquistozitos
  - ↳ Reticulocitosis
- Signos de hemólisis
  - ↳ Hiperbilirrubinemia indirecta
  - ↳ Elevación LDH
  - ↳ Hemoglobinemia
- Test antiglobulina directo negativo
- Pr. Coagulación normales





# PTT: PARAMETROS LABORATORIO II

- Dosificación ADAMTS 13
- Determinación Anticuerpos anti-ADAMTS 13

# PTT: TRATAMIENTO

**RPT Inicio inmediato**

Corticoides

# PTT: RPT

- Solución reposición : Plasma fresco
- Volumen a tratar: 1-1,5 volúmenes plasmáticos
- Frecuencia: diaria
- Duración Hasta alcanzar normalización cifra de plaquetas y LDH
  
- Efectos adversos
  - Alteraciones hemodinámicas
  - Alteraciones farmacodinámicas
  - Efecto del citrato
  - Infecciones
  - Reacciones alérgicas
  - Alteraciones del acceso vascular



# PTT SOLUCION REPOSICION I

- Plasma fresco cuarentenado
- Plasma sobrenadante de crioprecipitado
- Plasma inactivado con solvente detergente
- Plasma foto-inactivado con azul metileno
- Albúmina 5%/ plasma fresco



# PTT SOLUCION REPOSICION II

- Plasma cuarentenado: guardado en stock hasta una nueva serología a los 4m.
- Plasma foto-inactivado con azul metileno: el azul de metileno es un colorante fenotiacínico con gran afinidad por los ácidos nucleicos. Al ser iluminado con luz visible, el azul de metileno cataliza la formación de radicales de oxígeno que destruyen el genoma del virus

Estudio multicéntrico español: 117 episodios

Plasma azul de metileno

Mas RPT  $p=0,002$

Mas vol. plasma  $p=0,007$





# PTT: EVOLUCION

Respuesta: Cuando se alcanza la cifra de plaquetas  $>$  a  $150 \times 10^9/L$

- Refratariedad: No aumenta la cifra de plaquetas tras 7-10 días de tratamiento
- Recaídas: Cuando tras alcanzar la una respuesta y cesar los RPT la cifra de plaquetas desciende por debajo  $100 \times 10^9/L$  una vez pasados 30 días.(20-50%)

# PTT: TRATAMIENTO

**RPT Inicio inmediato**

Corticoides

FUTURO ?

Vincristina  
Rituximab  
Esplenectomia

ADAMTS 13

# PTT: TRANSFUSION DE PLAQUETAS

La transfusión de plaquetas ha sido rechazado como tratamiento en los enfermos de PTT, ya en 1981, Harkness demostró las complicaciones existentes.

En el año 2009 Karen en un estudio sobre 382 concluyó que las plaquetas son administrados a un gran número de pacientes no siempre siendo

la causa de complicaciones.

Sin embargo debido al papel plaquetar en la formación del trombo se recomienda evitar o minimizar su uso.





# SINDROME HEMOLITICO UREMICO (SHU)

Descrito en 1955 por Gaser, es una entidad clínica que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática; trombocitopenia y fallo renal agudo

- Asociado a diarrea ( E.Coli, Shigella dysenteriae)
- No asociado a diarreas
  - Idiopático
  - Asociado a infecciones, fármacos..
- Alteración Factor H,I, MCP (proteína asociada a la membrana endotelial)

# SHU: ALTERACION FACTOR H

En 1998 Wanwicker describieron una mutación del **Factor H del Complemento**.

El factor H del complemento es una glicoproteína que actúa de cofactor del factor I, enzima que escinde el C3b.

Cuando existe una exposición a un agente activador del complemento, se formara C3b en grandes cantidades, depositándose en las células endoteliales vasculares formándose un complejo de ataque a la membrana con incorporación de c. inflamatorias, conduciendo al daño de las c. endoteliales, a adhesión y agregación plaquetar y a la formación de trombina y polímeros de fibrina

# SHU: ALTERACION FACTOR H

## Posibles etiologías

- Déficit Factor H
- Se han descrito casos con actividad antigénica normal pero presencia de anticuerpos

Tratamiento: RPT



Gracias por su atención

---



MD.Castellà