

Rol de los Granulocitos en la Terapia Transfusional de Pacientes Neutropénicos: Efectos Adversos y Selección de Donantes

Ileana López-Plaza, M.D.

VI Congreso del Grupo Cooperativo Ibero-
Americano de Medicina Transfusional

10 de junio de 2009

Meta Educativa

1. Familiarizarse con el desarrollo de la transfusión de granulocitos
2. Familiarizarse con la colección de granulocitos como agente terapéutico para pacientes neutropénicos o con disfunción neutrofílica
3. Familiarizarse con las indicaciones de uso y efectos adversos de granulocitos

Transfusión de granulocitos

Evolución

- Advenimiento de la aféresis en la década 1960-1970 facilita la colección de granulocitos
- La transfusión de granulocitos se utiliza para tratar infecciones severas en pacientes neutropénicos y en pacientes con disfunción neutrofílica congénita
- La utilización de la transfusión de granulocitos casi desaparece debido a:
 - Evidencia de su beneficio no es uniforme
 - Rendimiento por concentrado de granulocitos: < 10% de la producción diaria normal de la médula ósea en respuesta a un proceso infeccioso
 - Disponibilidad de nuevos antibióticos mas potentes y efectivos, y de factores de crecimiento
 - Rol profiláctico se desconoce
- Interés renovado por el uso de la transfusión de granulocitos utilizando una dosis terapéutica mayor

Transfusión de granulocitos

Evolución

- Las infecciones continúan siendo una gran causa de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos
- La disminución de los linfocitos-T en los trasplantes alogénicos de médula ósea ha creado un aumento en las infecciones micóticas
- Infecciones micóticas debido a hongos invasivos como Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes tienen una:
 - Incidencia del 15 %
 - Mortalidad del 30-80%

Transfusión de granulocitos en los Recién Nacidos

- La disponibilidad o respuesta a un estímulo infeccioso es limitada:
 - Almacenamiento neutrofílico en la médula ósea esta disminuído
 - La función neutrofílica no está totalmente desarrollada
- Recién nacidos prematuros o expuestos a una ruptura de membrana amniótica prolongada tienen un riesgo mayor a adquirir sepsis bacteriana
- Poco uso hoy en día debido a:
 - La existencia de mejores antibióticos
 - El uso de la inmunoglobulina intravenosa

Uso de Granulocitos 1970s-1980s

- Resultados mixtos
- Estudios agregados: ventaja de supervivencia en pacientes que recibieron transfusiones de granulocitos

Uso Granulocitos 1985-1995

- Su uso casi desaparece debido a:
 - El mejoramiento en la calidad y disponibilidad de antibióticos hacen que las infecciones bacterianas sean más tratables
 - Informes sobre efectos adversos asociados a la transfusión de granulocitos, principalmente de índole pulmonar
 - Resultados marginales debido a:
 - Dosis inadecuada de neutrófilos
 - Tiempo limitado para transfundir una vez se han coleccionado los granulocitos

Colección de granulocitos

- Métodos:
 - Sangre completa
 - Aféresis
- Granulocitos derivados de una unidad de sangre
 - Usar sangre con menos de 24 horas después de haber sido coleccionada
 - Añadir 60 mL de almidón hidroxietílico y dejar reposar por 1 hora
 - Transferir el plasma y la capa de leucocitos y plaquetas a un bolsa satélite
 - Centrifugar a 5000 x g por 5 minutos a una temperatura de 22°C
 - Transferir 90% del plasma de vuelta al bolso que contiene los eritrocitos
 - Retener aproximadamente 20 mL de plasma con los granulocitos
 - Rendimiento: 1.25×10^9 granulocitos por unidad de sangre procesada

Colección de granulocitos por aféresis

- **Máquinas utilizadas en los Estados Unidos de América**
- **Gambro Spectra**
 - Equipo de acceso vascular doble
 - Sistema de centrifugación de canal sencillo
 - Volumen extracorporeal de 285 mL
 - A la vez que los granulocitos son coleccionados, estos se pasan a la bolsa para su almacenamiento final
- **Fresenius AS104**
 - Equipo de acceso vascular doble
 - Sistema de centrifugación de canal sencillo
 - Volumen extracorporeal de 175 mL
 - Los granulocitos se mantiene en la centrífuga e intermitentemente se van pasando a la bolsa para su almacenamiento final
- **Haemonetics MCS**
 - Equipo de acceso vascular sencillo o doble
 - Usa un rotor de separación cónico Latham
 - Volumen extracorporeal depende del hematocrito del donante, alrededor de 359 mL a 480mL
 - La capa de leucocitos y plaquetas se transfiere a 1-2 bolsos de almacenamiento
 - Se deja que los eritrocitos se muevan al fondo de la bolsa y entonces se le devuelven al donante

Colección de granulocitos por aferesis

- Tipo de donante:
 - Donante voluntario frecuente de plaquetas
 - Familiar del paciente
- El permiso del donante para la colección de granulocitos debe incluir el uso de los agentes de sedimentación, y de los factores de crecimiento cuando estos son usados
- Usar granulocitos de donantes no infectados con citomegalovirus
- Usar granulocitos histocompatibles en pacientes con anticuerpos a los antígenos de histocompatibilidad
- El donante se estimula previo a la colección (esteroides, factores de crecimiento, o la combinación de ambos)
- Se le procesan de 7-10 volúmenes sanguíneos al donante
- El proceso de colección toma aproximadamente 3 horas
- Se añade a la sangre coleccionada del paciente, de manera continua, un agente de sedimentación el cuando mejora la eficiencia de colección unos 30-50%
- El producto se suspende en 200-400 mL de plasma
- Rendimiento de granulocitos depende del método de estimulación: $1-7 \times 10^{10}$ granulocitos)
- En adición, el producto coleccionado contiene:
 - 10-30 mL de eritrocitos
 - $1-6 \times 10^{11}$ de plaquetas



Almidón hidroxietílico

- Agente de sedimentación
- Promueve la agregación de los eritrocitos
- Aumenta la colección de granulocitos
- Permanece en la circulación del donante por tiempo prologado (un año)
- Es una solución coloide que actua como dilatador del volumen intravascular
- Puede causar jaquecas y edema periferal al donate de los granulocitos como consecuencia de la expansión del volumen intravascular
- AABB: requiere un proceso que describa la dosis a administrarse al donante de manera de poder limitar la dosis máxima acumulada a administrarse dentro de un período definido

Esteroides

- Mobilizan los granulocitos de reserva de la médula ósea a la circulación intravascular
- Aumentan 2-3 veces el número de granulocitos en circulación
- Dosis:
 - 60 mg prednisona oral, una sola dosis antes de la donación
 - 8 mg dexametasona oral
- La mayoría de los donantes toleran bien la administración a corto plazo de esteroides
- No se ha podido comprobar una asociación entre el uso de esteroides como agente mobilizante en la donación de granulocitos y la incidencia de cataratas

Factor de Crecimiento Neutrofílico

- Agente farmacológico manufacturado mediante tecnología de recombinación
- Muy efectivo para aumentar el rendimiento de granulocitos durante su colección: hasta 10^{11} granulocitos por colección
- Detiene la apoptosis de los neutrófilos
- Dosis clásica: 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ inyectado subcutáneamente de 8-12 horas antes de la colección

Estudios sobre la Utilización de los Factores de Crecimiento en la Colección de Granulocitos

- Se obtienen mayor número de granulocitos en los donantes con un conteo básico de plaquetas y neutrófilos mayor
- Edad, peso y sexo del donante no afectan el número de granulocitos coleccionados
- Una dosis uniforme de 480 μg es tan efectiva como la dosis basada en peso de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Se recomienda que el conteo de neutrófilos del donante se monitoreen después de haber donado una serie de granulocitos

Pruebas de Laboratorio Donante/granulocitos

- Donante:
 - ABO/Rh
 - Detección de anticuerpos
- Marcadores de enfermedades infecciosas (tamizaje)
 - Incluyendo serología para detectar infección por citomegalovirus
- Granulocitos
 - ABO/Rh
 - Compatibilidad

Almacenaje

- Temperatura ambiental (20-24°C) sin agitación
- Tiempo máximo permitido: no más de 24 horas después ser coleccionados
- Deterioro acelerado durante el almacenaje disminuye la capacidad migratoria de los granulocitos a la localided de la infección hasta un 75% una vez los granulociots han sido almacenados por 8-24 horas
- Los granulocitos deben ser transfundidos lo más pronto posible después de su colección

Indicaciones para la Transfusión de Granulocitos

- Pacientes con neutropenia absoluta:
 - < 500 granulocitos/ μL
 - < 3000 granulocitos/ μL en recién nacidos
 - Abscesos profundos o infecciones micóticas en pacientes con la enfermedad granulomatosa crónica (deficiencia de la función neutrofilica)
- Pacientes cuya infección no ha respondido adecuadamente en 48 horas al uso apropiado de antibióticos
- Neutropenia pasajera
- Irradiar los granulocitos a usarse en pacientes inmunodeficientes

Infusión de los granulocitos

- Dosis terapéutica
 - La producción normal en un adulto: 1×10^{10} granulocitos por día
 - Tan solo un 5-10% entra a la circulación intravascular
 - Por lo tanto la dosis a administrarse debe ser de:
 - 2.1×10^{10} granulocitos por día
 - $1-2 \times 10^9/\text{kg}$ en recién nacidos
- Una vez se comienza esta terapia debe continuarse diariamente hasta que:
 - La neutropenia absoluta ha sido resuelta
 - El paciente presenta evidencia de mejoramiento clínico
 - La infección ha sido erradicada
- Los granulocitos a transfundirse a pacientes inmunodeficientes requieren ser irradiados
- Se transfunden a través de un filtro standard (170 micrones) de infusión por un período de 1-3 horas
- El uso de filtros leukoreductores incluyendo el de microagregados está prohibido
- Se recomienda evitar la infusión simultánea o temporalmente cercana de todo medicamento con potencial de interacción con los granulocitos
- Estos medicamentos es mejor usarlos una vez haya pasado un tiempo distante a la transfusión
- El uso de premedicación con agentes antipiréticos y/o antihistamínicos es opcional

Efectos Adversos

- La severidad y magnitud están relacionadas con el volume por tiempo usado para la transfusión
- La aloinmunización previa a antígenos de histocompatibilidad o neutrofilo-específicos pueden causar reacciones pulmonares severas
- Otros síntomas: fiebre, temblores, hipotensión

Eficacia clínica

- 1965-1972

| Patient number | Response |
|----------------|----------|
| 33 | 50% |
| 40 | > 50% |
| 41 | 66% |

- 1972-1982

| Patient number | Response |
|----------------|----------|
| 206 | 62% |
| 39 | 46% |
| 11 | 64% |
| 77 | 36% |
| 47 | 83% |
| 85 | 75% |

Estudios Clínicos

- El estudio RING
- Estudiar la efectividad clínica de la transfusión de granulocitos en pacientes leukopénicos secundario a quimioterapia o transplante de médula ósea
 - Comparacion de la sobrevivencia por 42 días y la respuesta antimicrobial entre pacientes recibiendo granulocitos + terapia antimicrobial adecuada y pacheientes solo recibiendo la terapia antimicrobial
- La cadena del instituto cardio-pulmonar-sanguíneo para estudios clínicos sobre transfusion y hemostasia