

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea  
Facultad de Medicina y Odontología

---

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

---

# **Plasmaféresis terapéutica: Experiencia en el Hospital Universitario Donostia en los años 2015-2016**

Autor:  
Alejandro Rezola Carasusan  
Directora:  
María Teresa Rodrigo de Tomas

© 2017, Alejandro Rezola Carasusan

---

Donostia, 23 de marzo de 2017

---

**ÍNDICE:**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>2</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1.1. Definición y concepto .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1.2. Perspectiva histórica .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1.3. Razonamiento científico .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1.4. Indicaciones .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1.5. Consideraciones técnicas .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1.5.1. Equipo y tipos de plasmaféresis .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1.5.2. Soluciones de reposición.....</b>	<b>18</b>
<b>4.1.6. Complicaciones .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2. MARCO PRÁCTICO .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.1. Datos demográficos .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.2. Sesiones y sus características .....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.3. Indicaciones .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.4. Eficacia del tratamiento .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.5. Complicaciones .....</b>	<b>29</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>36</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La plasmaféresis es una técnica terapéutica que, si bien lleva muchos años utilizándose, apenas se le dedican unas pocas menciones en las facultades de medicina y a excepción de los profesionales que tiene un estrecho contacto, el conocimiento sobre su mecanismo de acción, indicaciones o eficacia es generalmente muy escaso.

A pesar de todo, es una técnica en constante crecimiento que ha demostrado ser eficaz para más de 30 enfermedades diferentes y tiene amplias perspectivas para ir aumentando la lista de enfermedades susceptibles a ser tratadas con esta técnica.

La plasmaféresis juega un papel cada vez más importante en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, considerándose para muchos de estos casos primera línea de tratamiento en combinación con fármacos.

Si bien es cierto que la mayoría de estas enfermedades son consideradas enfermedades raras individualmente, son relativamente frecuentes si las analizamos en su conjunto y constituyen un verdadero reto terapéutico en el que cualquier tratamiento que pueda minimizar su repercusión clínica es extremadamente útil y valioso.

Virtualmente, cualquier órgano del cuerpo puede afectarse por enfermedades autoinmunes y el espectro de manifestaciones clínicas cubre prácticamente toda la medicina. Por lo tanto, todas las especialidades y subespecialidades médicas pueden tener relación con este tipo de enfermedades y beneficiarse de esta técnica aferética.

El presente trabajo consta de un primer apartado teórico en el que se repasan los conceptos más importantes para poder entender el funcionamiento de la técnica y un segundo apartado, que constituye la parte fundamental del trabajo y en el que se analiza la actividad realizada por un hospital terciario tanto a nivel cuantitativo como analizando las distintas patologías atendidas.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio son:

- Revisar las bases teóricas, el modo de empleo, las indicaciones y complicaciones de la plasmaféresis publicadas en la literatura.
- Analizar las sesiones de plasmaféresis realizadas en un hospital durante dos años para:
  - Describir las principales características demográficas de los pacientes que son sometidos a plasmaféresis.
  - Analizar las indicaciones más frecuentes para el uso de esta técnica, así como las distribuciones de esas indicaciones según las guías ASFA.
  - Aportar experiencia sobre la eficacia global de la plasmaféresis en función del tipo afectación y categoría ASFA.
  - Valorar las complicaciones, seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- La revisión bibliográfica inicial se ha realizado buscando libros disponibles en la biblioteca de la universidad y el servicio de nefrología y para la búsqueda de artículos científicos, registros internacionales, revisiones y otras publicaciones pertinentes se ha realizado una búsqueda electrónica utilizando bases de datos médicas incluyendo PubMed, Cochrane y Sciencedirect.
- El análisis de la actividad se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se ha realizado una revisión de una serie de casos que incluye aquellos pacientes tratados con plasmaféresis desde el 01 de enero de 2015 hasta 31 de diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Donostia (HUD) sin establecer ningún criterio de exclusión en particular.

La base de datos de pacientes se confeccionó a partir de un registro de enfermería proporcionado por el servicio de nefrología en la que se anotan todas las sesiones de plasmaféresis que se realizan incluyendo los datos generales del paciente, servicio médico solicitante, fecha, hora, duración, enfermera responsable, datos técnicos (tipo de catéter, soluciones de reposición, volúmenes, flujo, anticoagulación) e incidencias.

Posteriormente se revisaron las historias clínicas de los pacientes para recolectar los

siguientes datos: Datos demográficos (sexo, edad), enfermedad de base, tratamiento farmacológico y parámetros bioquímicos y clínicos de evolución.

A la hora de analizar los parámetros analíticos o clínicos utilizados como marcadores de respuesta, las enfermedades se han agrupado en 5 grupos dependiendo del tipo de afectación:

- 1) **Enfermedades con afectación de la función renal:** se han estudiado las analíticas sanguíneas, antes y después del tratamiento completo en busca de los siguientes parámetros: creatinina, filtración glomerular estimada y proteinuria en 24 horas.
- 2) **Enfermedades con afectación por hemorragia pulmonar:** se han estudiado las historias clínicas en busca de indicios de cese de hemorragia por estudios de imagen o ausencia de signos clínicos.
- 3) **Enfermedades con afectación neurológica:** se han estudiado los evolutivos e informes de alta en busca de la valoración realizada por el neurólogo responsable.
- 4) **Enfermedades con afectación por microangiopatía trombótica:** se han estudiado las analíticas sanguíneas, antes y después del tratamiento completo en busca de los siguientes parámetros: hemoglobina, hematocrito, plaquetas y LDH (lactato deshidrogenasa).
- 5) **Enfermedades con afectación por hiperviscosidad:** se ha estudiado la historia clínica en busca de estudios de viscosimetría y analíticas con valores de inmunoglobulinas.

La revisión de los registros y datos de los pacientes se realizó con el permiso y la debida autorización del Comité de Ensayos e Investigación Clínica del hospital y siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas y de confidencialidad recogidas en la declaración del Helsinki.

La respuesta al tratamiento se ha valorado estableciendo 3 variables: respuesta total, respuesta parcial y no respuesta. Para cada variable se han definido distintos parámetros en función del tipo afectación (Tabla 4).

En los pacientes con afectación de la función renal, se ha considerado resolución total a la normalización de los valores de creatinina sérica ( $< 1,2\text{mg/dl}$ ), resolución parcial a una disminución superior al 50% de los valores de creatinina desde los niveles normales y la no respuesta a la disminución inferior al 50% de los valores de creatinina desde los niveles normales.

En los pacientes con enfermedades de afectación por hemorragia pulmonar, se ha considerado respuesta total a la ausencia de signos de hemorragia pulmonar y respuesta parcial a la mejoría clínica del paciente.

En los pacientes con enfermedades de afectación neurológica, se ha considerado respuesta total a la completa recuperación de las funciones neurológicas y respuesta parcial a la mejoría clínica de los déficits neurológicos manifestados por el paciente.

En los pacientes con afectación por microangiopatía trombótica (PTT y SHU) se ha considerado resolución total a la normalización de los valores de plaquetas (>140.000), resolución parcial a un aumento superior al 50% y la no respuesta a un aumento inferior al 50%.

En los pacientes con afectación por hiperviscosidad se ha considerado resolución total a la normalización de los valores de la prueba de viscosimetría (<1,8 centipoises), resolución parcial a una disminución superior al 50% y la no respuesta a una disminución inferior al 50%.

Tabla 6: Parámetros clínicos y analíticos utilizados para valorar la respuesta.				
Afectación	Parámetro	Respuesta total	Respuesta parcial	No respuesta
Afectación de la función renal	Creatinina sérica	<1,2 mg/dl	Disminución >50%	Disminución <50%
Hemorragia pulmonar	Clínica	Ausencia de clínica	Mejoría	Sin mejoría
Afectación neurológica	Clínica	Ausencia de clínica	Mejoría	Sin mejoría
Microangiopatía trombótica	Plaquetas	>140.000/ $\mu$ l	Aumento >50%	Aumento <50%
Hiperviscosidad	Viscosimetría	<1,8 centipoises	Disminución >50%	Disminución <50%

En los casos en los que se presenten dos afectaciones que formen parte del curso natural de la enfermedad, se ha considerado como:

- **Respuesta total:** la resolución total de ambas afectaciones.
- **Respuesta Parcial:** tanto a la resolución parcial de ambas como a la resolución total de una sola de ellas.
- **No respuesta:** la no resolución de ninguna de ellas.

Los pacientes que han abandonado el tratamiento sin completar las sesiones programadas, no se han tenido en cuenta a la hora de valorar la respuesta sobre las tres variables mencionadas.

Los datos en relación a los efectos adversos de la técnica fueron recolectados de los registros de enfermería e historia clínica.

Al tratarse de un trabajo meramente descriptivo, para el análisis estadístico se han utilizado test de estadística descriptiva (tasas, medidas centrales y medidas de dispersión) empleando el software Excel de Microsoft ®.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. MARCO TEÓRICO**

#### **4.1.1. Definición y concepto**

El término aféresis proviene de la palabra griega «aphairesis» que significa «extraer parte de un todo» (1). El concepto de «aféresis terapéutica» engloba un gran número de técnicas que tienen como objetivo común eliminar aquellas sustancias patógenas considerados responsables de una enfermedad, mediante el procesamiento de la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo.

Entre todos los diferentes tipos de aféresis terapéuticas existentes se encuentra la plasmaféresis, que constituye la técnica aferética dirigida a eliminar selectivamente el plasma de la sangre.

Cuando la plasmaaféresis está indicada por razones terapéuticas, la eficacia del procedimiento está condicionada a la extracción de grandes volúmenes de plasma, aproximadamente 1,2 veces el volumen circulante de plasma, por lo tanto, la plasmaféresis requiere inevitablemente la sustitución del plasma eliminado para poder mantener tanto el volumen plasmático como la presión oncótica.

Según algunos autores (2), el término «plasmaféresis» debe reservarse para las situaciones en las que solo se lleve a cabo la eliminación de plasma sin reposición, como es el caso de la donación de plasma por aféresis, y proponen utilizar el término «recambio plasmático terapéutico» para los casos en los que se utilicen soluciones de reposición. Sin embargo, dado que históricamente se ha empleado el término de «plasmaféresis» como sinónimo de «recambio plasmático terapéutico» y su uso continúa siendo más habitual en la comunidad

científica, en el presente trabajo se mantendrá el término «plasmaféresis» para referirse al procedimiento terapéutico que incluye la reposición.

#### **4.1.2. Perspectiva histórica**

Aunque algunos artículos sitúan los inicios de los primeros procedimientos aféreticos en sangrías terapéuticas documentadas desde el antiguo Egipto (3), la plasmaféresis tal y como la conocemos hoy en día, no fue desarrollada hasta siglo XX cuando comenzaron a publicar los primeros procedimientos para separar el plasma en animales (4).

El término «plasmaféresis» se introdujo por primera vez en 1914 por John Abel quien utilizó esta técnica para mejorar los síntomas urémicos en perros a quienes se les había inducido insuficiencia renal mediante nefrectomía bilateral (5).

Durante la Segunda Guerra Mundial, la plasmaféresis fue utilizada para obtener plasma de donantes voluntarios (4), pero no fue hasta la década de los cincuenta cuando se logró impulsar notablemente esta técnica al diseñar un nuevo sistema de centrifugación, utilizándose en un primer momento como un procedimiento terapéutico para aliviar los síntomas de hiperviscosidad presente en gammapatías monoclonales (4).

Las primeras técnicas de aféresis fueron manuales; primero se extraía aproximadamente una décima parte del volumen sanguíneo del paciente, posteriormente se sometía a centrifugación para separar el plasma de los elementos celulares, y finalmente se reintroducían los elementos celulares después de ser calentados y diluidos en el plasma de los donantes.

Con el tiempo fueron desarrollando nuevas tecnologías consiguiendo en 1966 otro de los avances más importantes con la incorporación de los primeros equipos de plasmaseparadores celulares de flujo continuo que permitían realizar el procesamiento de manera más rápida y eficiente (4).

En 1969, la plasmaféresis comenzó a ser utilizada en mujeres embarazadas para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido y en 1970 se introdujo el procedimiento para el manejo de otras enfermedades mediadas por anticuerpos circulantes e inmunocomplejos (3).

A pesar de los beneficios que proporcionaba la plasmaféresis, una buena parte de sus indicaciones no estaban acompañadas de estudios que demostraran su efectividad, por lo que



muchas indicaciones caían en el campo de lo anecdótico y no mostraban suficiente credibilidad.

En 1982 se fundó la American Society for Apheresis (ASFA), con intención intercambiar experiencias promoviendo congresos, registros y creándose la revista *The Journal of Clinical Apheresis*. Tres años más tarde, esta asociación trazó las primeras pautas para definir las indicaciones de plasmaféresis, clasificándolas en las categorías que utilizamos en la actualidad.

#### 4.1.3. Razonamiento científico

El efecto terapéutico de la plasmaféresis se fundamenta en separar el plasma de un paciente del resto de elementos formes con el fin de desechar ese plasma y reemplazarlo posteriormente con un volumen equivalente de soluciones sintéticas o procedentes de donantes.

Este recambio plasmático puede conseguir efectos beneficios mediante 3 mecanismos diferentes:

1. **Eliminación de componentes presentes en el plasma responsables de alguna enfermedad o de sus manifestaciones clínicas (7).** Es el principal mecanismo y estos componentes pueden ser de naturaleza muy variable:
  - Anticuerpos citotóxicos: autoanticuerpos (IgG y IgM) implicados en enfermedades autoinmunes o aloanticuerpos responsables de rechazos agudos en los casos de los trasplantes.
  - Inmunocomplejos circulantes: causantes de enfermedades por depósitos (ej. lupus, crioglobulinemia).
  - Paraproteínas: asociadas a patologías tales como el síndrome de hiperviscosidad (ej. Macroglobulinemia de Waldenström).
  - Tóxicos unidos a proteínas: ya sean de origen exógeno (fármacos, setas, etc.) o de origen endógeno como en el fallo hepático agudo (bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, etc.).
  - Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y otras moléculas aterogénicas: a pesar de ser componentes normales y necesarios son acumuladas en exceso en enfermedades como hipercolesterolemia familiar.

2. **Reposición de factores plasmáticos deficitarios.** Este mecanismo es útil casi exclusivamente solo en los pacientes afectados por microangiopatía trombótica como es el caso de la púrpura trombótica trombocitopénica en los que el factor que evita la excesiva antiagregación plaquetaria (ADAMTS 13) es deficitario y consigue corregirse al aportar en el recambio con plasma fresco dichos factores procedentes de los donantes.
3. **Inmunomodulación.** La profundización en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha generado nuevas teorías que sugieren que la plasmaféresis genera beneficios por otras vías además de la eliminación de anticuerpos (13). La reducción de los diferentes mediadores inmunológicos como fracciones del complemento, fibrinógeno y citocinas inflamatorias que sobrecargan el sistema mononuclear-fagocítico en las fases agudas de las enfermedades autoinmunitarias parecen favorecer el equilibrio en los procesos de autoregulación del sistema inmune.

En los últimos años, se han propuesto también otros efectos moduladores del sistema inmunitario como el cambio en la relación antígeno-anticuerpo que dan como resultado formas más solubles de complejos inmunes (8) y la estimulación de determinados clones de linfocitos que potencian la actividad citotóxica de algunos inmunosupresores (7). La influencia de la plasmaféresis sobre la inmunidad celular está aún escasamente definida (7).

No todas las enfermedades que ejerzan efectos indeseables a través sustancias presentes en el plasma, son susceptibles de ser tratadas con plasmaféresis. Para que la técnica sea eficaz, la molécula a eliminar debe cumplir determinados requisitos:

1. Poseer un tamaño molecular suficientemente grande ( $> 15$  kilodanton) como para no poder ser eliminado por otras técnicas de purificación menos costosas, como la hemodiálisis. Esto sería aplicable a todas las proteínas de alto peso molecular (ej. inmunoglobulinas) o cualquier sustancia de bajo peso, pero con elevado grado de unión a dichas proteínas.
2. Tener una vida media larga, de modo que la eliminación mediante plasmaféresis sea mucho más rápida de lo que sería por vías de aclaramiento endógeno de forma fisiológica.
3. Ser suficientemente perjudicial como para justificar un tratamiento costoso y agresivo.

Bajo todas estas premisas se justificaría el uso de la plasmaféresis, por ejemplo, para eliminación de inmunoglobulinas G, ya que, con un peso molecular de 150 kilodalton no podrían ser eliminadas mediante hemodiálisis, y con una vida media de 21 días, la concentración plasmática solo se reduciría un 50% al cabo de 21 días utilizando solamente tratamiento inmunosupresor (9). Un plazo que resulta inaceptable en determinadas enfermedades graves como, por ejemplo, la hemorragia pulmonar provocada por anticuerpos antimembrana basal en el síndrome de Good-pasture.

La eficacia de la plasmaféresis también estará influenciada en parte por el grado de distribución de la sustancia entre el espacio extravascular e intravascular ya que los agentes patógenos con mayor distribución intravascular son eliminados con mayor eficacia.

Aproximadamente, el 75% de la IgM es intravascular, por lo tanto, una o dos sesiones consiguen ser más eficaces y reducen drásticamente sus niveles plasmáticos. En cambio, en el caso de la IgG, como solo el 45% es intravascular, son necesarias un mayor número de sesiones para evitar que a las 48 horas siguientes al procedimiento los niveles retornen hasta un 40% de los valores preaféresis (9).

En el caso de las enfermedades autoinmunitarias asociadas a depósitos, en estudios radioinmunológicos, utilizando anticuerpos marcados, se ha observado que, a pesar de ser eliminados virtualmente de la circulación, solo una cantidad marginal de anticuerpos depositados en los tejidos desaparece. Esto explica, en parte, el rebote de inmunoglobulinas que se observa en las 6-7 horas siguientes al tratamiento y que es debido a la difusión de inmunoglobulinas desde los vasos linfáticos (9).

Cabe destacar que la asociación de plasmaféresis con inmunosupresores en enfermedades autoinmunes es casi siempre obligatoria. Si no se asociara a tratamientos inmunosupresores, el efecto podría llegar a ser contraproducente debido a que la eliminación de inmunoglobulinas podría estimular su producción e incrementar sus niveles (9). Las dos terapias combinadas consiguen de esta manera sincronizarse a la perfección ya que, por un lado, la plasmaféresis consigue disminuir de forma aguda los niveles de anticuerpos preformados que ya circulan en la sangre, mientras que, la terapia inmunosupresora se centra en frenar la producción de nuevos anticuerpos antes de que lleguen a circular.

En esta línea, debe resaltarse también que el éxito terapéutico está directamente relacionado con la rapidez de iniciar el tratamiento una vez se haya realizado el diagnóstico puesto que, a

mayor tiempo de evolución, las secuelas de la enfermedad serán mayores y el tratamiento resultará menos eficaz.

#### 4.1.4. Indicaciones

La mayoría de los tratamientos con plasmaféresis se realizan en enfermedades neurológicas, nefrológicas y hematológicas relacionadas con procesos inmunitarios en situaciones críticas (Tabla 1).

Tabla 1. Ejemplos de patologías en las que está indicada la plasmaféresis según su patogenia (9).	
Patogenia	Enfermedad
Autoanticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Púrpura trombótica trombocitopénica (Ac contra ADAMTS 13)</li> <li>• Púrpura trombótica ideopática</li> <li>• Miastenia gravis (Ac contra Receptor de acetilcolina)</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré (Ac contra gangliósidos neuronales)</li> <li>• Neuromielitis óptica (Ac contra acuaporina 4)</li> <li>• Síndrome de Good-pasture (Ac contra membrana basal)</li> <li>• Glomerulonefritis asociada a ANCA (Ac contra Mieloperoxidasa, Proteinasa 3)</li> <li>• Síndrome antifosfolípido</li> </ul>
Anticuerpos probables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis múltiple</li> <li>• Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica</li> </ul>
Inmunocomplejos antígeno-anticuerpo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus</li> <li>• Vasculitis por hepatitis C</li> </ul>
Aloanticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechazo humoral</li> <li>• Hiperinmunización en el trasplante renal</li> <li>• Reacciones postransfusionales</li> </ul>
Paraproteínas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Waldenström</li> <li>• Síndrome de hiperviscosidad</li> <li>• Neuropatía por cadenas ligeras</li> <li>• Glomerulopatía por cadenas ligeras</li> <li>• Riñón de mieloma</li> </ul>
Proteínas no inmunoglobulinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomeruloesclerosis focal y segmentaria</li> </ul>
Toxinas endógenas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercolesterolemia</li> <li>• Insuficiencia hepática</li> <li>• Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</li> </ul>
Toxinas exógenas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicaciones por amanita</li> <li>• Drogas</li> </ul>

Ac: anticuerpo

Teniendo en cuenta que constituye un tratamiento caro y agresivo, el uso racional de esta técnica implica desarrollar buenas estrategias basadas en la mayor evidencia científica posible. Con el objetivo de conocer la verdadera efectividad de la plasmaféresis y basándose en estudios clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados, la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) han establecido

una guía de indicaciones terapéuticas de las aféresis. En ella, todas las indicaciones se clasifican en 4 categorías (Tabla 2) que son revisadas regularmente teniendo en cuenta los datos aportados por diferentes investigaciones clínicas para incorporar nuevas indicaciones y modificarse las ya establecidas.

Tabla 2. Categorías establecidas por la ASFA (12).	
Categoría	Descripción
I	Incluye a las enfermedades en las que la plasmaféresis es el tratamiento de primera línea, y que su eficiencia está ampliamente demostrada y aceptada, basada en ensayos clínicos controlados aleatorios o una amplia evidencia de experiencia publicada, ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
II	Incorpora a aquellas enfermedades en las que la aféresis generalmente es aceptada como segunda línea de tratamiento; es considerada tratamiento de apoyo, de soporte o adjunta al tratamiento específico en lugar de actuar como tratamiento de primera línea.
III	Dentro de ésta se contienen enfermedades en las que la aféresis terapéutica no está claramente indicada debido a que la experiencia es insuficiente para establecer su eficacia y la relación riesgo/beneficio no está totalmente demostrada o los resultados son contradictorios. En esta categoría se incluyen investigaciones controladas. La aféresis puede ser utilizada en pacientes individuales en los que otros tratamientos convencionales han fracasado o como parte de un protocolo de investigación.
IV	Incluye enfermedades en las que los estudios controlados no han mostrado beneficio o los reportes anecdóticos no son alentadores. En estos casos, la aféresis no está aprobada y solo debe realizarse en el contexto de protocolos de investigación.

Debido a la complejidad que en ocasiones se sigue manteniendo a la hora de evaluar la calidad de los estudios y a la dificultad de traducir estas guías a la situación individual de cada paciente, con el fin de mejorar el valor clínico de las categorías ASFA se estableció asignar también el grado de recomendación según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* cuyo uso es más común en la práctica clínica. En este sistema existen seis grados de recomendaciones, que van desde el grado 1A (fuerte recomendación con evidencias de alta calidad) hasta el grado 2C (recomendación leve con evidencias de baja o muy baja calidad) (Tabla 3).

Tabla 3. Grados de recomendación según el sistema GRADE (12).			
Grado	Descripción	Calidad metodológica	Implicaciones
Grado 1A	Fuerte recomendación, alta calidad de evidencia.	ECA sin limitaciones importantes o evidencia abrumadora de estudios observacionales.	Fuerte recomendación, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin reserva.
Grado 1B	Fuerte recomendación, moderada calidad de evidencia.	ECA sin limitaciones importantes (resultados inconsistentes, fallos metodológicos, imprecisiones) o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	Fuerte recomendación, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en muchas circunstancias sin reserva.
Grado 1C	Fuerte recomendación, baja o muy baja calidad de la evidencia.	Estudios observacionales o serie de casos.	Fuerte recomendación pero puede cambiar cuando la evidencia de alta calidad esté disponible.
Grado 2A	Recomendación débil, alta calidad de evidencia.	ECA sin limitaciones importantes o evidencia abrumadora de estudios observacionales.	Débil recomendación, su mejor acción puede diferir dependiendo de circunstancias, o pacientes o valores sociales.
Grado 2B	Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.	ECA sin limitaciones importantes (resulta inconsistentes, fallos metodológicos, imprecisiones) o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales.	Débil recomendación, su mejor acción puede diferir dependiendo de circunstancias, o pacientes o valores sociales
Grado 2C	Recomendación débil, baja o muy baja calidad de la evidencia.	Estudios observacionales o serie de casos.	Recomendación muy débil; otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

La última revisión de la guía sobre el uso de la aféresis terapéutica en la práctica clínica se publicó en 2016 (séptima edición) y en ella se establecieron más de 73 indicaciones (12). En la tabla 4 se detallan todas estas indicaciones de plasmaféresis incluyendo la categoría y el grado de recomendación. Para algunas de estas enfermedades, la asignación de una u otra categoría va a estar condicionada por el cumplimiento de determinados requisitos que también se incluyen en el apartado de “condiciones especiales”.

Estas guías son una ayuda importante a la hora de tomar una decisión terapéutica, pero esto no supone que se tengan que excluir a pacientes del tratamiento si se considera que pueda tener algún beneficio, sobre todo en situaciones críticas.

Tabla 4. Indicaciones de plasmaféresis de la ASFA según categorías y grados de recomendación, 2016 (12).

Enfermedad	Condiciones especiales	Categoría	Grado
Encefalomiелitis diseminada aguda	Resistencia a corticoides	II	2C
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré)	Tratamiento primario	I	1A
	Post IgIV	III	2C
Fallo hepático aguda	-	III	2B
Amiloidosis sistémica	-	IV	2C
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA. (Granulomatosis con poliangeítis; Granulomatosis de Wegener)	Dependiente de diálisis	I	1A
	Hemorragia pulmonar	I	1C
	Independiente de diálisis	III	2C
Enfermedad antimembrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture)	Dependiente de diálisis	III	2B
	Hemorragia pulmonar	I	1C
	Independiente de diálisis	I	1B
Anemia aplásica	-	III	2C
Aplasia pura de glóbulos rojos	-	III	2C
Anemia hemolítica autoinmune: WAHA	Grave	III	2C
Enfermedad por crioaglutinación	Grave	II	2C
Resucitación post quemadura	-	III	2C
Lupus cardíaco neonatal	-	III	2C
Trasplante de corazón	Desensibilización	II	1C
	Rechazo mediado por Ac	III	2C
Síndrome antifosfolípido catastrófico	-	II	2C
Encefalitis focal crónica (Encefalitis de Rasmussen)	-	III	2C
Poliradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	-	I	1B
Inhibidores de los factores de coagulación	Aloanticuerpos	IV	2C
	Autoanticuerpos	III	2C
Crioglobulinemia	Sintomático/grave	II	2A
Dermatomiositis o polimiositis	-	IV	2B
Cardiomiopatía dilatada, idiopática	NYHA II-IV	III	2C
Porfiria eritropoyética, enfermedad hepática		III	2C
Hipercolesterolemia familiar	Homocigotos	II	2C
Glomerulosclerosis segmentaria focalizada	Recurrente en riñón trasplantado	I	1B
Encefalopatía de Hashimoto	-	II	2C
Síndrome de HELLP	Post-parto	III	2C
	Ante-parto	IV	2C
Trasplante de células madre hematopoyéticas, ABO incompatible	Incompatibilidad mayor, CMH médula	II	1B
	Incompatibilidad mayor, CMH aféresis	II	2B
Trasplante de células madre hematopoyéticas, desensibilización HLA	-	III	2C
Linfocitosis hemofagocítica	-	III	2C
Purpura de Henoch-Schonlein	Semilunar	III	2C
	Enfermedad extrarenal grave	III	2C
Trombocitopenia inducida por heparina	Previo a una derivación cardiopulmonar	III	2C
	Trombosis	III	2C

<b>Tabla 4. Continuación.</b>			
<b>Enfermedad</b>	<b>Condiciones especiales</b>	<b>Categoría</b>	<b>Grado</b>
Pancreatitis hipertrigliceridémica	-	III	2C
Hiperviscosidad en gammopatías monoclonales	Sintomática	I	1B
	Profilaxis para rituximab	I	1C
Trombocitopenia inmune	Refractario	III	2C
Nefropatía por inmunoglobina A	Semilunar	III	2B
	Crónica progresiva	III	2C
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	-	II	2C
Trasplante de hígado, Incompatibilidad ABO	Desensibilización, donante vivo	I	1C
	Desensibilización, donante cadáver	III	2C
	Rechazo humoral	III	2C
Rechazo de aloinjerto de pulmón	Rechazo mediado por anticuerpos	III	2C
	Desensibilización	III	2C
Esclerosis múltiple	Aguda	II	1B
	Crónica progresiva	III	2B
Miastenia gravis	Moderada/Grave	I	1B
	Pretimectomía	I	1C
Nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple	-	II	2B
Fibrosis sistémica nefrogénica	-	III	2C
Neuromielitis óptica (Síndrome de Devic )	Aguda	II	1B
	Mantenimiento	III	2C
Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA	-	I	1C
Sobredosis, intoxicación venenosa y envenenamiento	Envenenamiento por setas	II	2C
	Intoxicación venosa	III	2C
	Sobredosis medicamentosa	III	2C
Síndromes paraneoplásicos neurológicos	-	III	2C
Polineuropatías proteinémicas desmielinizantes	Neuropatía anti-MAG	III	1C
	Neuropatía motora multifocal	IV	1C
	IgG/IgA	I	1B
	IgM	I	1C
	Mieloma Múltiple	III	2C
PANDAS; Corea de Sydenham	Exacerbación de PANDAS	II	1B
	Corea de Sydenham	III	2B
Pénfigo vulgar	Grave	III	2B
Enfermedad por almacenamiento de ácido fitárico (Enfermedad de Refsum )	-	II	2C
Purpura Post transfusión	-	III	2C
Leucoencefalopatía asociada a natalizumab	-	I	1C
Prurito por enfermedad hepatobiliar	Resistencia al tratamiento	III	1C
Aloimmunización de glóbulos rojos en el embarazo	Anterior a la disponibilidad de la trasfusión intrauterina	III	2C

**Tabla 4. Continuación.**



Enfermedad	Condiciones especiales	Categoría	Grado
Psoriasis	-	IV	2C
Trasplante renal, compatibilidad ABO	Rechazo mediado por anticuerpos	I	1B
	Desensibilización, donante vivo	I	1B
	Desensibilización, donante cadáver	III	2C
Trasplante renal, incompatibilidad ABO	Desensibilización, donante vivo	I	1B
	Rechazo humoral	II	1B
	Desensibilización, donante cadáver	IV	1B
Escleroderma (Esclerosis sistémica progresiva)	-	III	2C
Sepsis con fallo multiorgánico	-	III	2B
Síndrome de persona rígida	-	III	2C
Pérdida auditiva neurosensorial súbita	-	III	2C
Lupus eritematoso sistémico	Grave	II	2C
	Nefritis	IV	1B
Microangiopatía trombótica mediada por coagulación	Mutación THBD	III	2C
Microangiopatía trombótica mediada por complemento	Mutación de factores de complemento	III	2C
	Anticuerpos factor H	I	2C
	Mutación MCP	III	1C
Microangiopatía trombótica asociada a fármacos	Ticlopidina	I	2B
	Clopidogrel	III	2B
	Ciclosporina/Tacrolimus	III	2C
	Gemcitabina	IV	2C
	Quinina	IV	2C
Microangiopatía trombótica asociada a trasplante de células madre hematopoyética	-	III	2C
Microangiopatía trombótica mediada por toxina Shiga	Con síntomas neurológicos severos	III	2C
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	III	2C
	Sin síntomas neurológicos severos	IV	1C
Purpura trombótica trombocitopénica	-	I	1A
Tormenta tiroidea	-	III	2C
Necrólisis epidérmica tóxica	Refractaria	III	2B
Vasculitis	Poliarteritis nodosa VHB	II	2C
	Poliarteritis nodosa, ideopática	IV	1B
	GEPA	III	1B
	Enfermedad de Behcet	III	2C
Anticuerpos contra los canales de potasio con entrada de voltaje	-	II	2C
Enfermedad de Wilson	Fulminante	I	1C

ASFA: American Society for Apheresis; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; Ac: anticuerpos; NYHA: escala New York Heart Association; CMH: células madre hematopoyéticas; NMDA: receptor N-metil-D-aspartato; PANDAS: *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococci*; VHB: virus hepatitis B; GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis;

#### 4.1.5. Consideraciones técnicas

La plasmaféresis es una técnica compleja que debe llevarse a cabo por personal experimentado y especializado, con el fin de optimizar la duración y la frecuencia del tratamiento, decidir la técnica más adecuada, determinar la reposición plasmática y minimizar los riesgos.

Por eso, no es objetivo de este trabajo aportar información detallada de uso práctico sobre aspectos técnicos, sino solamente destacar los conceptos más importantes que puedan ayudar a entender el funcionamiento general y las complicaciones derivadas del tratamiento.

##### 4.1.5.1. Equipo y tipos de plasmaféresis

Los avances tecnológicos en los equipos de aféresis automatizados han hecho que estos procedimientos cada vez sean más seguros, rápidos y efectivos.

Los equipos que se usan actualmente son de flujo continuo, es decir, la sangre del paciente se introduce en la máquina y después de separar y eliminar el plasma, el remanente se devuelve con flujo constante y sin interrupción, previa redilución y calentamiento. Para realizar de forma simultánea la salida y entrada de la sangre son necesarios 2 accesos venosos o uno con dos lúmenes que dependiendo de la técnica podrán ser periféricos o centrales.

Existen dos técnicas principales de plasmaféresis: la aféresis por centrifugación y la aféresis por filtración transmembrana. Las dos técnicas permiten la separación de los componentes deseados según la densidad, el tamaño y el peso molecular, reduciendo de esta manera la pérdida no deseada de otros componentes del plasma de mayor tamaño como componentes celulares.

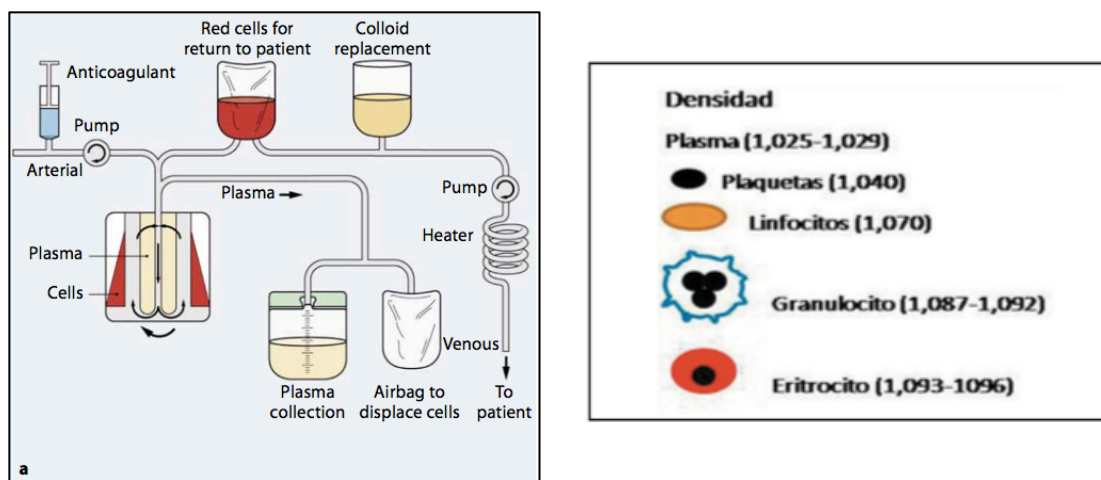
La técnica más antigua es la **plasmaféresis por centrifugación** (Figura 1) que separa los distintos componentes de diferentes densidades mediante fuerza centrífuga, de tal forma que los elementos celulares se dispersan hacia la periferia quedando el plasma ocupando la parte central del centrifugador (13).

Este método, tiene la ventaja de permitir utilizar venas periféricas por su bajo flujo sanguíneo (50 ml/minuto), sin embargo, tiene numerosas desventajas que hacen que actualmente ya no se utilice en la plasmaféresis terapéutica: requiere de cinco a seis horas por procedimiento, son máquinas sofisticadas de difícil transporte, se asocia en ocasiones a trombocitopenia postratamiento y requiere anticoagulación con citrato. Este último medicamento tiene el

inconveniente de hacer necesario vigilar de forma cuidadosa la aparición de síntomas de hipocalcemia, ya que el citrato se une al calcio y reduce el nivel de calcio ionizado tanto en el circuito extracorpóreo como en la circulación del paciente.

No obstante, la aféresis por centrifugación no está en desuso ya que sigue siendo un método utilizado en los bancos de sangre, donde aporta la enorme ventaja de permitir la citoféresis, es decir, poder separar selectivamente un grupo celular deseado (8).

**Figura 1: Técnica de plasmaféresis por centrifugación (imagen izquierda) y densidad de los diferentes componentes plasmáticos (imagen derecha).**



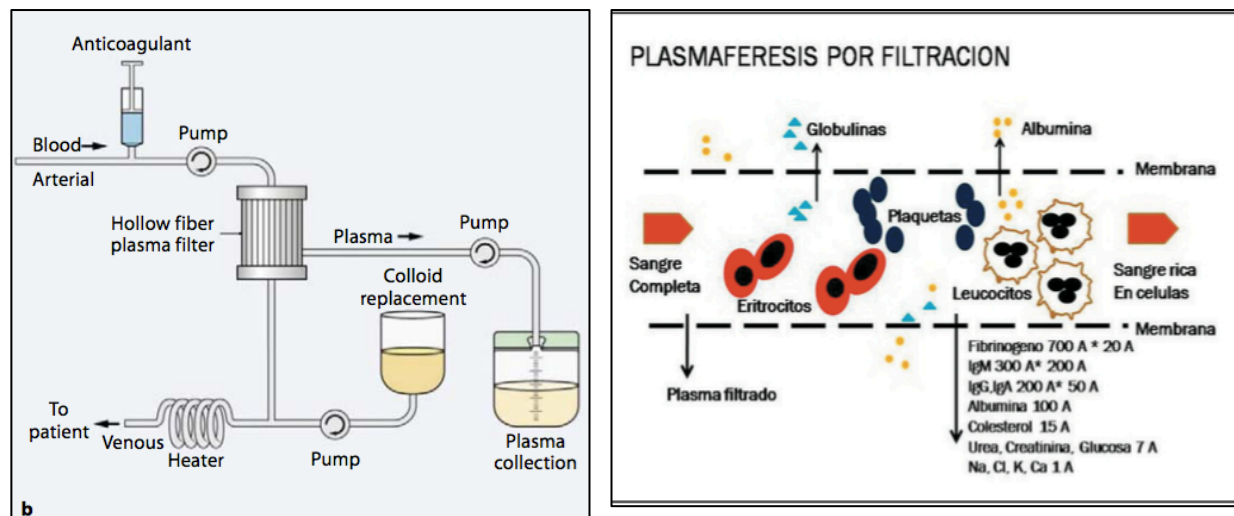
El segundo método, y el más utilizado en la actualidad, es el sistema de **filtración transmembrana** (Figura 2). Esta técnica se basa en la utilización de un sistema de filtros de fibra hueca similares a los utilizados en hemodiálisis, pero con membranas de alta permeabilidad, que por el gran tamaño de sus poros (0,3-0,6 micrones), permite que se filtre todo el plasma incluyendo proteínas e inmunoglobulinas.

Estos filtros tienen como ventaja que permiten remover el plasma en mucho menor tiempo (1 a 1 1/2 hora), tener menor riesgo de generar trombocitopenia y, además, poder utilizarse en las mismas máquinas que se utilizan para la hemodiálisis y que se encuentran comúnmente en hospitales terciarios (8).

En contraposición, esta técnica tiene como inconveniente que, a diferencia de las máquinas de centrifugación, se requiere mayor flujo de sangre (100 a 150 ml/minuto) y

sea necesario un acceso venoso central (8).

**Figura 2: Técnica de plasmaféresis por filtración (imagen izquierda) (13) y movimiento transmembrana de los componentes plasmáticos (imagen derecha) (8).**



Con el fin de evitar la coagulación del circuito extracorpóreo, debe utilizarse siempre algún fármaco anticoagulante como primer paso en cualquiera de las dos técnicas descritas. Generalmente, en la separación por filtración transmembrana se utiliza como anticoagulante la heparina sódica intravenosa y en la plasmaféresis por centrifugación, el citrato sódico con dextrosa (ACD-A) como se ha mencionado anteriormente.

#### 4.1.5.2. Soluciones de reposición

La extracción de plasma total, además de la depleción de volumen, también provoca la pérdida de proteínas y otras sustancias presentes en el plasma que cumplen funciones esenciales en el organismo como la albúmina que es imprescindible en el mantenimiento de la presión oncótica del plasma. Es por ello que se hace necesario reponer con plasma ya sea procedente de donantes o derivado de soluciones artificiales (albúmina, coloides, cristaloides) que aporten los componentes necesarios para mantener las funciones fisiológicas normales.

Según la enfermedad a tratar y el estado del paciente, se debe seleccionar la sustancia más adecuada (Tabla 5). Por lo general, las más utilizadas son las plasmaproteínas pasteurizadas líquidas (PPL) que poseen albúmina a una concentración al 5%. La principal ventaja es que, siendo una sustancia isoncótica, tiene pocas reacciones adversas. Sin embargo, tiene la desventaja de que carece de factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas que se agotan durante el recambio plasmático y ello obliga a mantener monitorizada la coagulación

(2).

El plasma fresco procedente de donantes, además de todo lo anterior, tiene la ventaja de aportar factores de coagulación y otros componentes plasmáticos deficitarios. Sin embargo, solo debe utilizarse en situaciones concretas, ya que, es más costoso, precisa de compatibilidad con el sistema ABO sanguíneo y presenta un mayor riesgo de complicaciones como reacciones de hipersensibilidad y transmisión de infecciones. Su uso se reserva para patologías con deficiencias en los factores de coagulación como la púrpura trombótica trombocitopénica.

LPR	Ventajas	Desventajas
Cristaloides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo precio</li> <li>- Sin efectos secundarios</li> <li>- Sin riesgo de infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No mantiene la presión oncótica</li> </ul>
PPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isoncótica con el plasma</li> <li>- Sin riesgo de infección</li> <li>- Baja incidencia de efectos secundarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precio elevado</li> <li>- Depleción de otras proteínas plasmáticas</li> </ul>
PFC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isoncótica</li> <li>- Sin depleción de proteínas plasmáticas</li> <li>- Aporte de factores deficientes</li> <li>- Aporte de factores de coagulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precio elevado</li> <li>- Compatibilidad sistema ABO</li> <li>- Riesgo de transmisión de infecciones</li> <li>- Reacciones alérgicas y más efectos secundarios.</li> </ul>

\*LPR: Líquido plasmático de recambio; PPL: Plasmaproteínas pasteurizadas líquidas; PFC: Plasma fresco congelado.

#### 4.1.6. Complicaciones

A pesar de que la tolerancia a la técnica sea buena y se considere una técnica relativamente segura, la plasmaféresis es una técnica compleja que no está exenta de riesgos. Globalmente, la tasa de efectos adversos oscila entre 4.3 y 9.7% por sesión (4).

Muchos de los efectos adversos están relacionados con la utilización de un circuito extracorpóreo y son similares a los descritos en técnicas como la hemodiálisis, otros en cambio, son más característicos del recambio plasmático y son generalmente secundarios a las sustancias añadidas. La probabilidad de complicaciones es mayor en pacientes que reciben plasma fresco que en los que reciben soluciones artificiales (8).

Los más habituales pueden dividirse en tres categorías principales:

1. **Relacionadas con la vía de acceso:** En este apartado se incluyen la hemorragia

secundaria a la utilización de catéteres que se puede producir tanto en la implantación, como durante su mantenimiento; infecciones de catéter que pueden dar lugar a complicaciones como tromboflebitis, bacteriemia e incluso shock séptico; hematomas de grado medio y neumotórax por perforación en el caso de los catéteres subclavios o yugulares.

2. **Relacionadas con el procedimiento:** Por un lado, se incluyen las asociadas a la disminución componentes plasmáticos que no se reponen como los factores de coagulación, antitrombina III, fibrinógeno y FVIII, protrombina y otros factores que pueden caer en las primeras horas y provocar hemorragias. Por otro lado, estarían las relacionadas con el líquido de recambio como la hipotermia, hipotensión y sobre todo las reacciones alérgicas y complicaciones infecciosas en los casos del plasma fresco. La infusión de albúmina también puede inducir acidosis metabólica por el pH ácido de la solución, por lo que puede llegarse a requerir suplementos de bicarbonato.
3. **Relacionadas con el anticoagulante:** Como ya se ha mencionado anteriormente, la mayoría se deben a toxicidad por el citrato que actúa como quelante del calcio, produciendo síntomas de parestesias y tetania.

Cabe mencionar, por último, el impacto que puede tener la plasmaféresis sobre el tratamiento farmacológico asociado ya que la eliminación del plasma puede disminuir los niveles de algunos fármacos, en especial los intravasculares o los unidos a proteínas plasmáticas. No obstante, esta complicación se puede prevenir administrándose todos los fármacos después de las sesiones de plasmaféresis.

## **4.2. MARCO PRÁCTICO**

### **4.2.1 Datos demográficos**

Un total de treinta y cinco pacientes fueron tratados con plasmaféresis en el Hospital Universitario Donostia durante un periodo de 2 años; 14 pacientes en el año 2015 y 21 el año 2016. De los 35 pacientes considerados, 33 lo componen personas distintas, mientras que 2 se corresponden a episodios de recidiva de dos de los individuos.

La edad de los pacientes está comprendida entre 23 y 87 años con una media de  $53 \pm 18$  años y una mediana de 54 años (Figura 3). El porcentaje de mujeres fue de 49% (n=16) y el de hombres 51% (n=17) (Figura 4).

Figura 3: Distribución por rangos de edad.

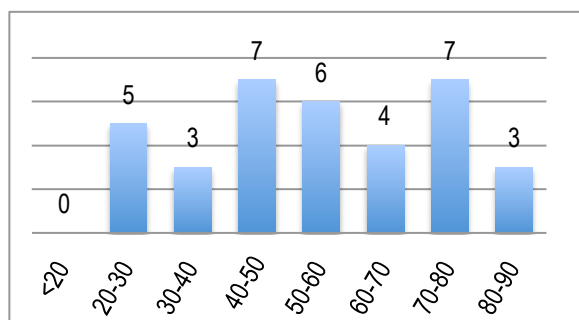
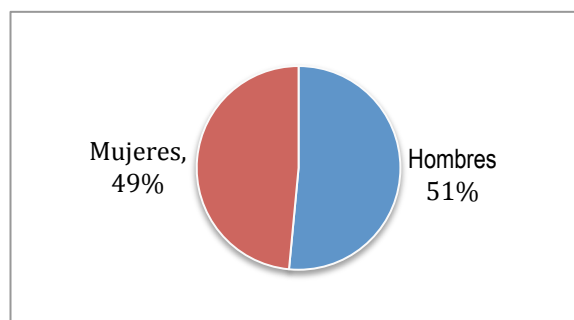


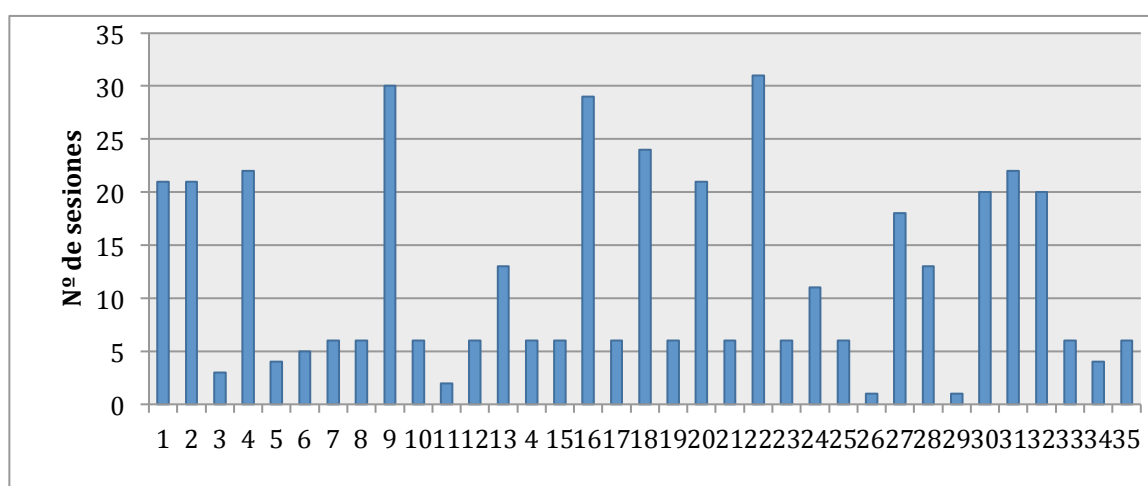
Figura 4: Distribución por género.



#### 4.2.2 Sesiones y sus características

Se realizaron un total de 427 sesiones de plasmaféresis con una media  $12,2 \pm 9$  sesiones por pacientes (Figura 5). En la tabla 7 se muestran los promedios de sesiones en función del tipo de afectación.

Figura 5: Número de sesiones realizadas por cada uno de los pacientes analizados.



De los 35 pacientes hubo 5 que no finalizaron las sesiones programadas, situando así la tasa de abandono en 14,5%.

**Tabla 7: Promedio del número de sesiones según grupos de afectación.**

Grupos de afectación	Media + DE
Afectación renal	18,1 ± 5,3
Afectación hematológica	18,5 ± 9,7
Afectación neurológica	5,2 ± 1,3
Afectación pulmonar	25 ± 5,6

DE: desviación estándar

Cada paciente, realizó de media un intercambio  $3857 \pm 904$  ml de líquido plasmático: 18 pacientes lo hicieron a expensas de plasmaproteínas pasteurizadas líquidas (PPL), 8 pacientes a expensas de plasma fresco congelado (PFC) y los 9 restantes intercalaron las dos variedades de líquidos plasmáticos de recambio (Figura 4).

Todos los catéteres utilizados en el procedimiento aferético fueron catéteres venosos centrales, situados en su mayoría en la vena femoral (77,4%), seguido de la vena subclavia y yugular con el mismo porcentaje cada uno (11,4%).

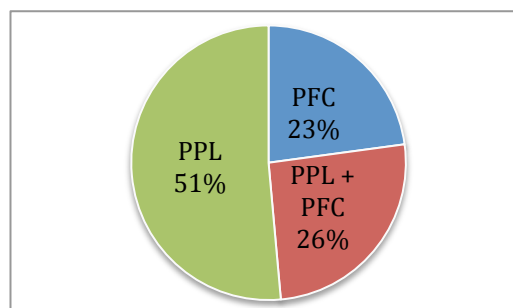
El flujo sanguíneo medio fue de  $240 \pm 14$  ml/minuto.

Respecto a la anticoagulación, en el 100% de los casos se utilizó heparina sódica inyectable, administrándose una dosis media de  $4628,5 \pm 926,2$  UI en bolo inicial más  $557,1 \pm 161,4$  UI por cada hora en forma de mantenimiento.

**Tabla 8: Resumen de datos técnicos: Promedios + desviación estándar.**

Flujo sanguíneo	$240 \pm 14$ ml/min
Anticoagulación	Heparina sódica
Bolo inicial	$4628,5 \pm 926,2$ UI
Mantenimiento	$557,1 \pm 161,4$ UI
Volumen de intercambio	$3857 \pm 904$ ml
Catéter	Venoso central
Femoral	27 (77,4%)
Subclavio	4 (11,4%)
Yugular	4 (11,4%)

**Figura 6: Tipos de LPR utilizados.**



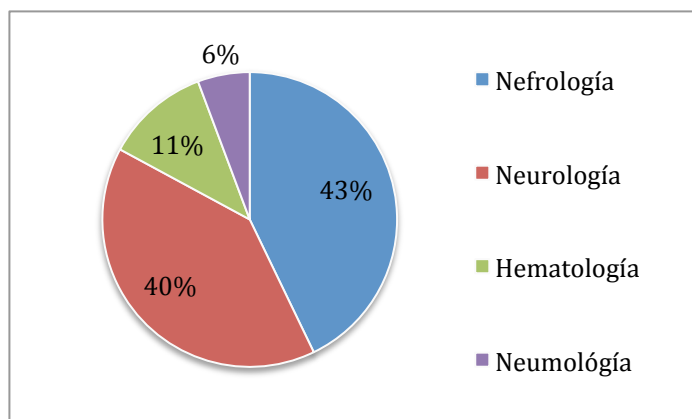
\*LPR: Líquido plasmático de recambio; PPL: Plasmaproteínas pasteurizadas líquidas; PFC: Plasma fresco congelado.

#### 4.2.3. Indicaciones

Las indicaciones de plasmaféresis, clasificadas según la especialidad médica que las solicita, se describen en la figura 7. Como puede apreciarse, la mayoría pertenecen al servicio de nefrología y neurología que suman el 83% de los pacientes.



Figura 7. Distribución por especialidades.



Dentro de cada especialidad, si analizamos la distribución por enfermedades (Tabla 9), observamos que, de los 15 pacientes de nefrología, más de la mitad presentan algún tipo de vasculitis (3 enfermedad de Wegener, 3 síndrome de Good-pasture, 1 poliangeitis microscópica, 1 lupus eritematoso sistémico), seguido de microangiopatía trombótica (5 síndrome hemolítico urémico) y casos aislados de glomerulonefritis segmentaria y focal y síndrome pulmón-riñón con serología negativa.

De los 14 pacientes derivados de neurología, se incluyen 6 pacientes con neuromielitis óptica, 2 pacientes con síndrome de Guillain-Barré, 2 con esclerosis múltiple, 2 casos de encefalomyelitis aguda diseminada, un caso de miastenia gravis y un último paciente con epilepsia autoinmune.

De las enfermedades hematológicas, se incluyen 3 casos de púrpura trombótica trombocitopénica y uno de macroglobulinemia de Waldenström.

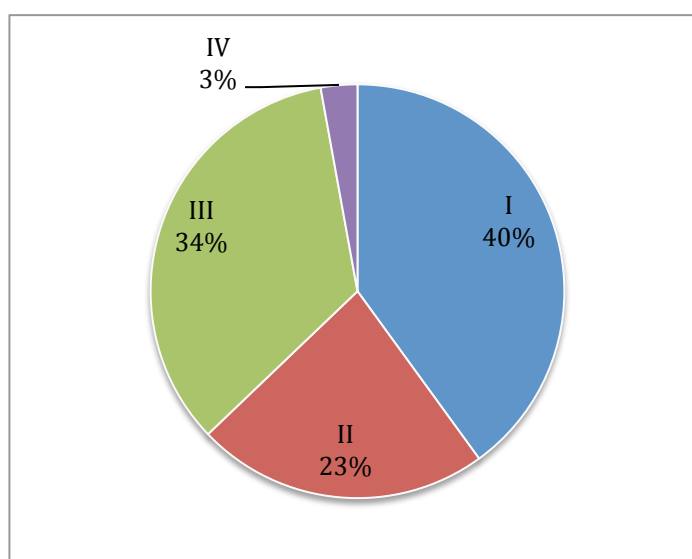
Con un 17,1% de representación, la neuromielitis óptica constituye la entidad diagnóstica que más pacientes ha aportado al estudio, aun cuando, solo aporta el 7,9% de las sesiones realizadas, mientras que, la púrpura trombótica trombocitopénica acumula con un 16,1% en mayor número de sesiones con solo 8,5% de pacientes.

Si analizamos las indicaciones por categoría ASFA (Figura 8), vemos que el mayor número de pacientes pertenecen a la categoría I (40%), seguido de la categoría III (34%), categoría II (23%) y por último categoría IV (3%).

Tabla 9. Grupos diagnósticos y enfermedades.					
Enfermedad	Pacientes	%	Sesiones	%	Confirmación diagnóstica
<b>NEFROLOGÍA</b>	<b>15</b>	<b>42,8</b>	<b>226</b>	<b>52,9</b>	
SHU atípico	4	11,4	31	7,3	Morfología sangre: Esquistocitosis
Enf. Wegener	3	8,5	62	14,5	Inmunología: c-ANCA (+), PR3 (+)
Sd. Good-pasture	3	8,5	61	14,3	Inmunología: Anticuerpos anti-MBG (+)
GNSF	1	2,8	13	3	Biopsia renal
LES	1	2,8	1	0,23	Biopsia renal
Poliangitis microscópica	1	2,8	21	4,9	Inmunología: p-ANCA, MPO (+)
Sd. Pulmón-riñón	1	2,8	6	1,4	Inmunología: negativa
SHU típico	1	2,8	31	7,3	Coprocultivo: E. coli O157:H7 (+)
<b>NEUROLOGÍA</b>	<b>14</b>	<b>40</b>	<b>73</b>	<b>17,1</b>	
Neuromielitis óptica	6	17,1	34	7,9	Inmunología: anti NMO (+)
Sd. Guillain-Barré	2	5,7	7	1,6	Criterios clínicos
Esclerosis Múltiple	2	5,7	12	2,8	Criterios clínicos y RMN
EMAD	2	5,7	12	2,8	Criterios clínicos y RMN
Miastenia gravis	1	2,8	6	1,4	Inmunología: AcRACH
Epilepsia autoinmune	1	2,8	2	0,46	-
<b>HEMATOLOGÍA</b>	<b>4</b>	<b>11,4</b>	<b>75</b>	<b>17,5</b>	
PTT	3	8,5	69	16,1	ADAMTS 13 (<40%), anti ADAMTS 13 (I>1)
MW	1	2,8	6	1,4	Biopsia de médula ósea
<b>NEUMOLOGÍA</b>	<b>2</b>	<b>5,7</b>	<b>50</b>	<b>11,7</b>	
Enf. Wegener	2	5,7	50	11,7	Inmunología: c-ANCA (+), PR3 (+)

SHU: síndrome hemolítico urémico; GNSF: glomerulonefritis segmentaria y focal; LES: lupus eritematoso sistémico; EMAD: Encefalomiелitis aguda diseminada; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; MW: Macroglobulinemia de Waldenström LPR: líquido plasmático de recambio; PPL: Plasmaproteínas pasteurizadas líquidas; PFC: Plasma fresco congelado;

Figura 8: Distribución de los pacientes según la categoría ASFA.

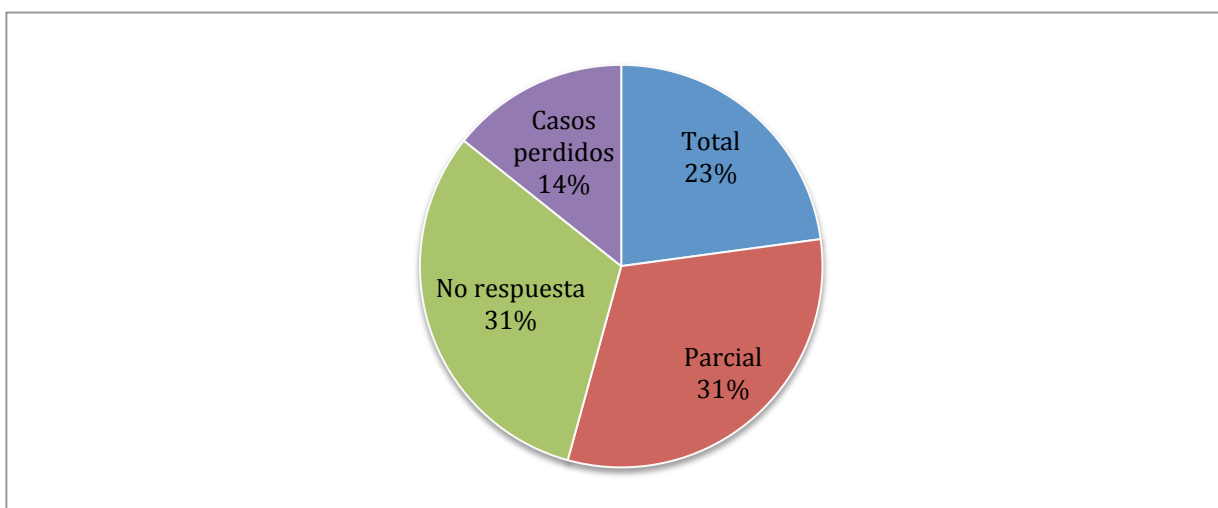


#### 4.2.4. Eficacia del tratamiento

A la hora de valorar la eficacia, se analizó primero de forma global y luego se dividió el análisis según el tipo de afectación ya que los parámetros a analizar en cada caso son diferentes.

De los 30 casos en los que se concluyó el tratamiento completo, el 63% obtuvo respuesta total o parcial: 8 pacientes alcanzaron los requisitos para considerarlos como respuesta total, 11 para respuesta parcial y 11 para no respuesta (Figura 9).

Figura 9: Distribución de los pacientes según la respuesta al tratamiento.



Los resultados de los parámetros analíticos estudiados para valorar la evolución, antes y después de las sesiones de plasmaféresis, se muestran en las tablas 10 y 11.

En el caso de la afectación renal, la creatinina se normalizó en solo 2 de los 13 pacientes (15,4%), mientras que en 6 casos se redujo más de la mitad (46%). En 7 pacientes no hubo un descenso significativo (53,8%). En el caso de las enfermedades con afectación pulmonar, de los 9 pacientes con hemorragia pulmonar, 8 se resolvieron en su totalidad (88,9%), quedando un solo caso sin resolver (11,1%).

En el caso de las enfermedades con afectación hematológica, en 6 de los 8 casos registrados se alcanzó la normalización de recuento plaquetario (75%), habiendo un solo caso con

aumento parcial (12,5%) y otro sin mejoría significativa (12,5%). En el único caso del síndrome de viscosidad la respuesta fue total.

En las enfermedades de afectación neurológica, la valoración de la eficacia se basó en la clínica y exploración física y se alcanzó una respuesta parcial en el 28% de los casos.

Tabla 10. Evolución de los parámetros renales y pulmonares antes y después de las sesiones.									
Enfermedad		Parámetros al Inicio				Parámetros al final			
		Crea.	FGE	Prot.	HP <sup>1</sup>	Crea.	FGE	Prot.	HP <sup>1</sup>
SHU atípico	1	1,21	54	1089		1,47	47	919	
	2	2,14	22	*		2,05	25	*	
	3	4,05	15	*		1,84	38	*	
	4	2,21	30	2533		1,4	52	976	
Enf. Wegener	5	4,8	12	3280	+	2,21	31	1944	-
	6	1,77	42	3720	+	1,19	66	3324	-
	7	3,2	21	2216	+	2,04	36	3069	-
	8	0,97	91	4	+	1,06	82	*	-
	9	0,57	112	*	+	0,58	106	*	-
Sd. Good-pasture	10	2,36	27	1760	-	1,33	59	5322	-
	11	9,06	6	1099	-	7,5	8	*	-
	12	9,91	5	148	-	10,14	5	291	-
Sd. Pulmón-riñón	13	2,15	30	129,5	+	1,4	62	*	+
GNSF	12	2,45	30	1672		2,82	24	5207	
LES	13	4,41	10	5208		4,92	10	5200	
PAM	14	4,53	13	3340		3,85	15	2300	
SHU típico	15	4,93	8	1546		0,77	52	1500	

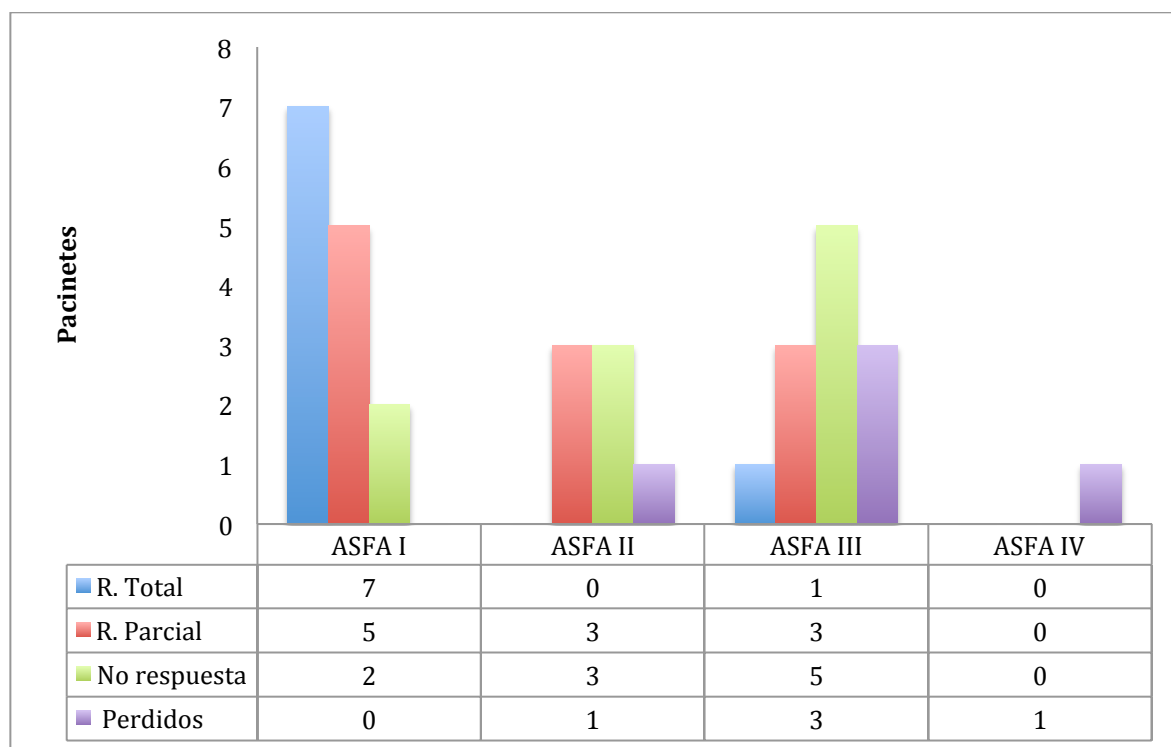
Crea: creatinina sérica (mg/dl); FGE: filtrado glomerular estimado; Prot: Proteinuria (mg/24 horas); SHU: síndrome hemolítico urémico; GNSF: glomerulonefritis segmentaria y focal; LES: lupus eritematoso sistémico; PAM: poliangeítis microscópica.  
 \* Los datos no fueron solicitados a pesar de ser relevantes en el curso de la enfermedad.  
<sup>1</sup> HP: hemorragia pulmonar (+ = si, - = no). Solo se muestran los datos en los casos en las que forma parte del curso de la enfermedad.

Tabla 11. Evolución de los parámetros hematológicos antes y después de las sesiones.									
Enfermedad		Parámetros al Inicio				Parámetros al final			
		Hb	HTO	Plaq	LDH	HB	HTO	Plaq	LDH
SHU atípico	1	16,9	46,9	95.000	464	11,1	33	163.000	512
	2	8	25,3	31.000	1802	7	21	67.000	897
	3	8	22,6	42.000	1092	7,4	22	21.000	528
	4	7,3	20,5	32.000	2131	8,7	26	261.000	368
PTT	5	11,3	32,2	13.000	569	12,5	36,5	143.000	169
	6	14	39,2	107.000	325	10,9	35	182.000	522
	7	8,5	25,6	21.000	2379	11,7	35,9	181.000	269
SHU típico	8	11,4	32,8	25.000	1237	12,3	33	209.000	289
Enfermedad		IG M lambda		Viscosimetría		IG M lambda		Viscosimetría	
MW	9	4854 g/l		5,4 centipoises		51 g/l		1,4 centipoises	

Hb: hemoglobina (g/dl); HTO: Hematocrito (%); Plaq: Plaquetas; LDH: lactato deshidrogenasa (U/l); SHU: síndrome hemolítico urémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; MW: macroglobulinemia de Waldenström.

También hemos analizado la eficacia al tratamiento según la categoría ASFA. (Figura 10). La respuesta al tratamiento no fue similar entre las diferentes categorías ASFA. La tasa de respuesta total y parcial entre los pacientes incluidos en la categoría I se sitúa en un 85,7%, mientras que, la tasa de respuesta total y parcial entre los incluidos en la categoría II se sitúa en un 50% y los incluidos en la categoría III en un 44%. El mayor número de respuestas totales se corresponden a la categoría I con 7 casos sobre 14 (50%), en contraposición con el mayor número de no respuestas que se corresponden a la categoría III con 5 casos sobre 9 (55,5%).

**Figura 10: Respuesta al tratamiento según la categoría ASFA.**



En la tabla 12 se expone la eficacia al tratamiento por cada paciente agrupada según especialidad y patología e incluyendo las variables más importantes.

Tabla 12. Respuesta al tratamiento analizando individualmente cada paciente e incluyendo las principales variables asociadas.

Enfermedad	ASFA	Edad	Sesiones	LPR	TTO	Respuesta	
<b>NEFROLOGÍA</b>							
SHU atípico	1	III	25	11	PFC	GC	PARCIAL
	2	III	87	Susp*	PFC	GC	-
	3	III	60	6	PFC	GC	PARCIAL
	4	III	27	13	PFC	GC	PARCIAL
Enf. Wegener	5	I	71	20	Mixto	GC + CFM	PARCIAL
	6	I	43	20	Mixto	GC + CFM	TOTAL
	7	I	44	22	Mixto	GC + CFM	PARCIAL
Sd. Good-pasture	8	I	42	18	PPL	GC + CFM	PARCIAL
	9	III	56	22	Mixto	GC + CFM	NO
	10	I	70	21	Mixto	HD + GC + CFM	NO
GNSF	11	I	36	13	PPL	RI + IG	NO
LES	12	IV	44	Susp*	PPL	GC + CFM	-
PAM	13	III	72	21	Mixto	GC + CFM	NO
Sd. Pulmón-riñón	14	I	79	6	Mixto	GC + CFM	PARCIAL
SHU típico	15	III	83	31	PFC	HD + GC	TOTAL
<b>NEUROLOGÍA</b>							
Neuromielitis óptica	16	II	41	6	PPL	GC + AZA	NO
	17	II	52	6	PPL	GC + IG	PARCIAL
	18	II	55	Susp*	PPL	GC	-
	19	II	27	6	PPL	GC	NO
	20	II	42	6	PPL	GC	PARCIAL
	21	II	25	6	PPL	GC	NO
Sd. Guillain-Barré	22	III	79	4	PPL	GC + IG	NO
	23	III	56	Susp*	PPL	GC + IG	-
Esclerosis Múltiple	24	III	43	6	PPL	GC + IG	NO
	25	III	36	6	PPL	GC + FTY	NO
EMAD	26	II	23	6	PPL	GC	PARCIAL
	27	II	69	6	PPL	GC	NO
Miastenia gravis	28	I	52	6	PPL	GC + NEO	PARCIAL
Epilepsia autoinm.	29	III	80	Susp*	PPL	GC + IG	-
<b>HEMATOLOGÍA</b>							
PTT	30	I	65	15	PFC	GC	TOTAL
	31	I	65	30	PFC	GC + RI	TOTAL
	32	I	76	24	PFC	GC + RI	TOTAL
MW	33	I	71	6	PPL	GC + BO	TOTAL
<b>NEUMOLOGÍA</b>							
Enf. Wegener	34	I	30	29	Mixto	GC + CFM	TOTAL
	35	I	54	21	Mixto	GC + CFM	TOTAL

ASFA: categoría según la American Society for Apheresis; LPR: líquido plasmático de recambio; PPL: Plasmaproteínas pasteurizadas líquidas; PFC: Plasma fresco congelado; TTO: Tratamiento complementario; HD: hemodiálisis; GC: glucocorticoide; CFM: ciclofosfamida; RI: rituximab; IG: inmunoglobulinas intravenosas; AZA: azatiopina; FTY: fingolimob; NEO: Neostigmina; BO: borteomib SHU: síndrome hemolítico urémico; GNSF: glomerulonefritis segmentaria y focal; LES: lupus eritematoso sistémico; PAM: poliangeítis microscópica EMAD: encefalomielitis aguda diseminada; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; MW: macroglobulinemia de Waldenström.

\*Susp: suspensión de la plasmaféresis antes de finalizar las sesiones programadas; en estos casos no se valorará la respuesta.

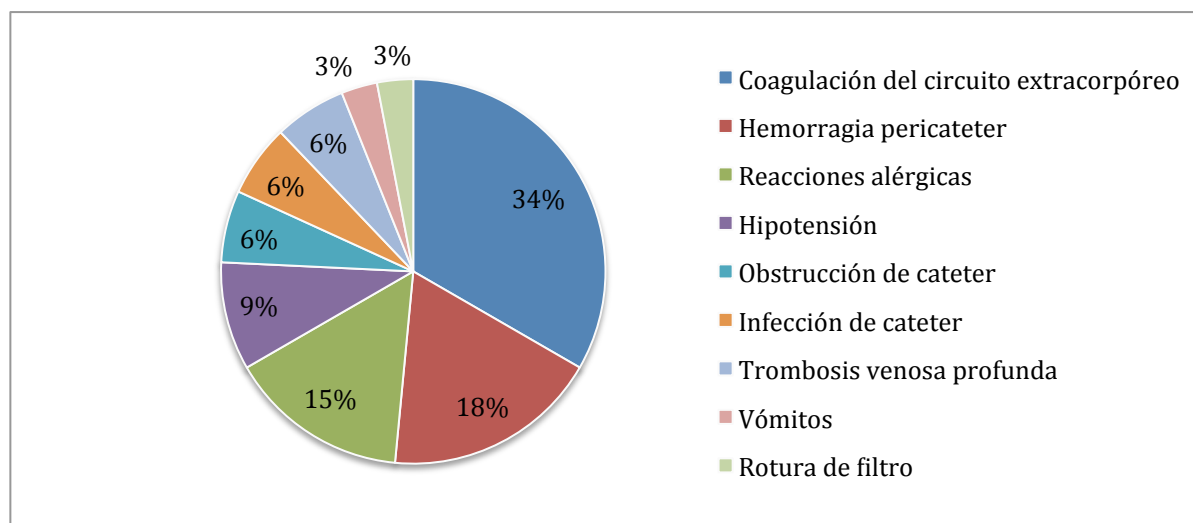
#### 4.2.5. Complicaciones

Las reacciones adversas ocurrieron en 33 ocasiones, lo que corresponde al 7,7% de las sesiones y fueron, por orden de frecuencia: coagulación del circuito extracorpóreo (2,5%), hemorragia pericatóter (1,4%), reacciones al plasma fresco (1,1%), hipotensión (0,7%), obstrucción de catéter (0,7%), infección de catéter (0,4%), trombosis venosa profunda (0,4%), vómitos (0,2%) y rotura de filtro (0,2%).

En la tabla 13, además del porcentaje de complicaciones por sesión, se analiza el porcentaje de complicaciones por paciente y se atribuye a cada una de ellas el carácter (leve, modera o grave) según la intensidad recogida en la revisión.

Evento adverso	Casos	% sesiones	% pacientes	Carácter
<b>A</b> Coagulación del circuito extracorpóreo	11	2,5	31,4	Leve
<b>B</b> Hemorragia pericatóter	6	1,4	17,1	Leve
<b>C</b> Reacciones al plasma fresco	5	1,1	14,2	Leve
<b>D</b> Hipotensión	3	0,7	8,5	Leve
<b>E</b> Obstrucción de catéter	3	0,7	8,5	Leve
<b>F</b> Infección de catéter	2	0,4	5,7	Moderado
<b>G</b> Trombosis venosa profunda	2	0,4	5,7	Moderado
<b>H</b> Vómitos	1	0,2	2,8	Leve
<b>I</b> Rotura de filtro	1	0,2	2,8	Leve
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>7,7</b>	<b>94</b>	

Figura 11: Distribución de complicaciones.



## 5. DISCUSIÓN

El Hospital Universitario Donostia (HUD) se emplea la plasmaféresis terapéutica desde el año 1983, inicialmente, solo para indicaciones nefrológicas, pero actualmente para patologías de muy diversas especialidades. Desde el año 2003, el servicio de nefrología es el responsable de realizar todas las plasmaféresis para cualquier indicación y servicio, incluyendo las realizadas en cuidados médicos intensivos. Se realizan plasmaféresis 24 horas al día, de forma tanto urgente como programada, según la gravedad de la patología y el grado de evidencia de las categorías de la ASFA. La guardia de nefrología es de presencia física y el personal de enfermería entrenado, asume como guardia localizada la posibilidad de realizar plasmaféresis.

En un periodo de dos años, se han aplicado 35 pautas de plasmaféresis en el HUD, pero 2 de las 33 personas que han recibido el tratamiento, lo han hecho dos veces en dos ocasiones diferentes. Esto se puede explicar por la tendencia que tienen muchas de las patologías inmunitarias a intercalar brotes clínicos y recidivas con periodos de remisión en el contexto de una enfermedad crónica incurable. Una de las personas se corresponde a un paciente afectado por enfermedad de Wegener que recibió tratamiento con plasmaféresis por primera vez en el año 2015 y otra segunda en el año 2016. El otro caso se trata de un paciente con púrpura trombótica trombocitopénica que presentó dos brotes activos en el año 2016.

La edad media y rango de edad de nuestros pacientes no son del todo concordantes con lo encontrado en los registros de aféresis (14). Los registros internacionales sitúan la edad media de 45 años con rango de edad entre 1 y 94 frente a los 53 años de edad media con rango entre 23 y 87 de nuestra muestra (14). Estas diferencias pueden ser explicadas por el hecho de que los registros internacionales incluyen pacientes pediátricos, mientras que, nuestro estudio, solo incluye población adulta ya que el servicio de nefrología del HUD no realiza plasmaféresis en edades pediátricas. En la distribución por rangos de edad, cabe destacar la coincidencia en el hecho de que no se exprese predilección por ningún grupo de edad, justificado seguramente por la amplia distribución de las diferentes enfermedades.

La distribución por sexo presenta sutiles diferencias no atribuibles a ninguna causa específica: 54% de los sujetos fueron hombres en la literatura revisada, frente al 51% de nuestro análisis.



El número total de sesiones realizadas (427) es considerable y se corresponde con el área de influencia del Hospital Universitario Donostia, es decir, toda la provincia de Gipuzkoa (población 715.148).

La media de sesiones por paciente es de 12,2, no obstante, el número de sesiones debe ser analizado teniendo en cuenta cada tipo de afectación, ya que, el hospital utiliza distintos protocolos según el tipo de patología:

1. En las enfermedades con afectación nefrológica, se programan un total de 22 sesiones: inicialmente, se comienza con dos semanas de sesiones diarias (14 sesiones), se continúan con dos semanas de 3 sesiones por semana en días alternos (6 sesiones) y se concluye con dos semanas de una única sesión de recuerdo (2 sesiones) para evitar el rebrote de la patología una vez retirada la técnica (Tabla 14). En nuestro estudio la media de sesiones es ligeramente inferior ( $18,1 \pm 5,3$ ) y se debe por una parte a los abandonos y por otra a que las dos últimas sesiones de recuerdo se aplican de manera opcional y voluntaria.

Semanas	Días de la semana						
	L	M	X	J	V	S	D
1	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X
3	X		X		X		
4	X		X		X		
5	X						
6	X						

L: lunes; M: martes; X: miércoles; J: jueves; S: sábado; D: domingo. X: Día programado para tratamiento.

2. En las enfermedades de afectación pulmonar sin afectación renal, la causa de inicio de plasmaféresis es la hemorragia pulmonar y en estos casos se suelen realizar sesiones diarias con mayores volúmenes de intercambio hasta la resolución.
3. En las enfermedades de afectación hematológica, no se programan un número fijo de sesiones; se inicia primero con sesiones diarias hasta normalizar las cifras de plaquetas, pasando luego a alternar las sesiones cada dos días hasta conseguir estabilidad.

4. En el caso de las enfermedades de afectación neurológica, se pautan sesiones diarias que según la clínica pueden ser de 6 a 10. En nuestro estudio, todas las pautas fueron programadas con 6 sesiones.

La tasa de abandono es superior a lo encontrado en los registros que la sitúan en un 2,6% frente al 14,5% encontrado. Si analizamos las causas vemos que en uno de los casos se suspendieron las sesiones a petición del paciente en contra del criterio médico, y en los 4 restantes, se decidió suspenderlo por empeoramiento de la situación clínica, edad y falta evidencia probada sobre el tratamiento aferético.

En el análisis de las características de las sesiones se muestra un intercambio medio de  $3857 \pm 904$  ml. Este volumen está en relación al peso y volumen plasmático de cada individuo.

Respecto a líquido de intercambio, 18 pacientes lo hicieron únicamente con PPL, 8 únicamente con PFC y 9 de los casos utilizaron mayoritariamente PPL, pero añadiendo un pequeño porcentaje de PFC. Esta distribución está en relación al tipo de patologías tratadas: en el caso del síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica, la reposición debe hacerse con plasma fresco ya que parte del objetivo es reponer el factor deficitario que estos pacientes presentan. En el caso de las patologías neurológicas, el intercambio se realiza solo con PPL porque que el objetivo es eliminar supuestos anticuerpos patógenos sin necesidad de reponer factores por el bajo número de sesiones. En los casos de afectación renal, por el contrario, aunque el objetivo también es eliminar anticuerpos, dado que se realizan más sesiones, se repone por protocolo con una pequeña cantidad de PFC para evitar que el paciente tenga déficits de factores de coagulación y tendencia hemorrágica.

Si analizamos los catéteres vemos que la mayoría de los catéteres fueron implantados en la vena femoral, dado que es el acceso vascular más empleado en las patologías de presentación aguda y que son los que más se utilizan en el servicio de nefrología. Un pequeño porcentaje se corresponde a implantación en vena subclavia, en probable relación al ingreso en cuidados médicos intensivos y en algún caso recurrente se utiliza la vena yugular en pacientes que precisan seguir el tratamiento de forma ambulatoria.

El flujo de media alcanzado es significativamente mayor del requerido para esta técnica lo que demuestra la buena permeabilidad de los catéteres implantados.

Los datos correspondientes a la anticoagulación obtenidos coinciden con los esperados y las diferencias se explican teniendo en cuenta que las pautas de administración de heparina sódica siguiendo el protocolo habitual (5.000 UI en bolo de inicio más 500 UI por hora) no se respetaron en todos los casos. En el 14,3% de los pacientes se redujo el bolo inicial de heparina por la presencia de alteraciones de la coagulación y en un 31,4% se elevó la dosis de mantenimiento por riesgo de coagulación del circuito extracorporeo al aumentarse la presión transmembrana fuera del rango de seguridad.

Las indicaciones de plasmaféresis más frecuentes por especialidades médicas según nuestra muestra y ordenados por orden de frecuencia son: enfermedades nefrológicas, neurológicas, hematológicas y neumológicas, a diferencia de lo reportado en la literatura (14), donde la lista está encabezada con significativa diferencia por enfermedades neurológicas, seguido de enfermedades hematológicas y dejando en último lugar a las enfermedades nefrológicas. Este punto, si bien no tiene una explicación clara, puede estar en relación a que muchas unidades de nefrología en otros lugares hayan abandonado esta técnica como parte de su actividad diaria y los servicios de neurología de otros lugares hayan incluido en los protocolos la plasmaféresis como tratamiento de primera línea a determinadas enfermedades neurológicas.

Si nos introducimos en las entidades diagnósticas de cada grupo, también se presentan discrepancias: las enfermedades neurológicas más frecuentemente tratadas con plasmaféresis según lo publicado por otros autores son síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis (14), en contra de lo encontrado en nuestros pacientes donde la neuromielitis óptica es con diferencia la entidad más veces indicada a pesar de tener mucha menor presencia en los registros internacionales revisados. Esto está en probable relación a que el tratamiento farmacológico sea el tratamiento de elección en el Hospital Donostia para tanto el síndrome de Guillain-Barré como para la miastenia gravis, dejando la plasmaféresis solo para casos resistentes.

La mayor similitud con nuestros datos la encontramos en las enfermedades hematológicas donde la púrpura trombótica trombocitopénica es una de las indicaciones más frecuentes en todas las publicaciones.

El análisis global de las categorías ASFA nos lleva a objetivar que la mayoría de los casos se corresponden con una categoría I y II como se propone en las guías. Si bien es cierto que también hay muchos casos de categoría III y IV en nuestro estudio. Esto está probablemente

relacionado con la difusión de esta técnica en el HUD como tratamiento de rescate que hace que se ofrezca como terapia alternativa para enfermedades severas sin tratamiento.

Globalmente, podemos decir que los pacientes sometidos a plasmaféresis presentan una respuesta en el 63% de los casos: en el 26% se puede considerar que la respuesta es total y en el 36,6% parcial. Hay que considerar, además, que esa mejoría o respuesta al tratamiento, no solo se debe a la plasmaféresis si no también al resto de tratamiento inmunosupresor pautado.

No obstante, dado que la muestra cuenta con pocos pacientes para la gran heterogeneidad de las enfermedades encontradas, a la hora de valorar el resultado, es más útil realizar un análisis de eficacia según los grupos de afectación.

En primer lugar, la tasa de respuesta para los parámetros de afectación hematológica y hemorragia pulmonar son cercanas al 90% según nuestros resultados y evidencian la clara utilidad de la técnica para corregir las descompensaciones asociadas.

Por el contrario, si nos centramos en las otras dos afectaciones analizadas, observamos que las tasas de respuesta para los parámetros de afectación renal y clínica neurológica presentan mucha variabilidad dentro de un mismo diagnóstico. Por ejemplo, la tasa de respuesta renal en el SHU atípico es del 50% y la neuromielitis óptica del 60%.

Estos resultados tan desiguales sugieren una importante diferencia en la eficacia del tratamiento, y ponen de manifiesto que una proporción elevada de enfermos no responden a la plasmaféresis por otros motivos independientes al diagnóstico. Esa variabilidad en la respuesta puede deberse a diferencias en la intensidad con la que se aplica el tratamiento, en la rapidez con que se inicia, en particularidades propias de cada enfermedad (ej. la respuesta es diferente en SHU con determinadas alteraciones genéticas) o en las características de cada uno de los pacientes (edad, comorbilidades, tratamientos complementarios, etc.). Estudios recientes han identificado como factores de mal pronóstico el retraso en el inicio de la plasmaféresis, la presencia de estupor o coma y el mayor grado de insuficiencia renal (15) como es el caso de algunos de los pacientes con patologías renales de nuestro estudio que en el momento de diagnóstico tienen creatininas de 9,9 y 9 mg/dl respectivamente.

Si analizamos la respuesta en función de las categorías asignadas por la ASFA, concluimos que, en términos generales, para las indicaciones I y II la respuesta en nuestros pacientes se adecua a lo publicado por la ASFA (15). En las entidades clínicas clasificadas con categorías

III y IV, sin embargo, la falta de estudios científicos y conclusiones contradictorias dejan un amplio margen de incertidumbre que dificultan analizar los resultados y sacar conclusiones.

En lo referente a los efectos adversos, la técnica de plasmaféresis presenta mínimas complicaciones tanto en la bibliografía revisada como en la experiencia analizada del HUD donde la mayoría de complicaciones resultaron ser de carácter leve.

La tasa de complicaciones graves reportada en la literatura varía desde 0,025 a 0,2% e incluye reacciones anafilácticas graves asociadas al uso de plasma fresco congelado y shock séptico asociado a infecciones de catéter (16). No hallamos ninguna complicación considerable como grave en nuestro trabajo.

Entre las complicaciones asociadas a la técnica, cabe destacar el efecto adverso más prevalente en nuestro estudio que es la coagulación del circuito extracorpóreo. La monitorización de la presión transmembrana del filtro hace posible saber que el filtro a comenzado a coagularse y es necesario aumentar la dosis de heparina utilizada. Aunque lo consideremos como una reacción adversa, en realidad funciona como predictor para ajustar dosis de heparina y no tiene ninguna repercusión clínica sobre el paciente. La rotura de filtro reportada en una de las sesiones tampoco supuso ningún perjuicio, más allá del coste económico del artículo.

En las complicaciones asociadas al líquido plasmático de recambio, se constataron 5 reacciones al plasma fresco congelado (1,1%) con clínica de habones y urticaria leve, que fueron tratadas con corticoides y no supusieron la interrupción del tratamiento. La incidencia de este tipo de reacciones coincide con la literatura consultada que les otorga una variabilidad de 0,2-2,1% (16).

En las complicaciones asociadas a la vía de acceso, destacan las hemorragias pericatóter que con una tasa de 1,4%, presentan más incidencia que lo publicado (0,2%) (15). Esto puede estar relacionado con la diferente distribución de pacientes renales que, por el hecho de tener insuficiencia renal, tendrán más tendencia hemorrágica por trombopatía y coagulopatía. Las infecciones, por el contrario, presentan una incidencia similar (16).

Las dos trombosis venosas profundas reportadas pueden deberse también a la presencia de un catéter en compartimento venoso.

Los vómitos e hipotensión son raros y tienen que ver con la mala tolerancia hemodinámica en pacientes normotensos a la utilización del circuito extracorpóreo. Es más frecuente en los pacientes neurológicos ya que tienen menos problemas de hipertensión asociados.

## 6. CONCLUSIONES

- ✓ La plasmaféresis es una técnica que consiste en reemplazar el plasma de un individuo con fines terapéuticos.
- ✓ Su empleo se basa en la depuración de anticuerpos y/o el intercambio de plasma en patologías con déficit de factores plasmáticos.
- ✓ La plasmaféresis está indicada principalmente en enfermedades neurológicas, hematológicas y nefrológicas de etiología autoinmune.
- ✓ Las indicaciones vienen determinadas por la clasificación de la ASFA que de forma periódica y en función de la evidencia modifica categorías.
- ✓ Para las enfermedades agrupadas en la categoría I y II de la ASFA el tratamiento resulta útil tanto en la literatura científica publicada como en la experiencia del Hospital Universitario Donostia.
- ✓ Las tasas de respuesta son mayores para los parámetros de afectación hematológica y neumológica que para los relacionados con la afectación neurológica y nefrológica.
- ✓ Es una técnica bien tolerada, segura y con mínimas complicaciones, en su mayoría de carácter leve.
- ✓ La plasmaféresis es un tratamiento coadyuvante al tratamiento inmunosupresor, por tanto, no es posible hacer un análisis aislado de la respuesta a la técnica.
- ✓ Todavía no hay suficiente evidencia científica para sacar conclusiones en muchas enfermedades que podrían beneficiarse de esta técnica aferética, por lo que es necesario seguir investigando y publicando resultados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kambic HE, Nosé Y. Historical Perspective on Plasmapheresis. Therapeutic Apheresis. 1 de febrero de 1997;1(1):83-108.
2. Pons-Estel GJ, Serrano R, Lozano M, Cid J, Cervera R, Espinosa G. Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Semin Fund Esp Reumatol. :43-50.
3. Anaya, F. Aféresis Terapéutica. Capitel Editores; 2005. 352 p.

4. Evia B, Roberto J. Plasmaféresis y recambio plasmático. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2014;61(3):163-74.
5. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci.* 1990;11(2):166-77.
6. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med.* 22 de septiembre de 1960; 263:574-9.
7. F. Anaya. Aféresis terapéutica y su aplicación en la clínica. *JANO*, 66 (2004), pp. 52–57.
8. Restrepo CA. Therapeutic plasma exchange: types, techniques and indications in internal medicine. *Act Med Col.* 2009. Vol 34 N°1.
9. Avendaño LH, Hernando. *Nefrología clínica.* Ed. Médica Panamericana; 2008. 1108 p.
10. Fernández-Delgado N, Forrellat-Barrios M, González-Suárez T, Salgado-Arocena O. Plasmaféresis terapéutica. Análisis de 2 años en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* junio de 2012;28(2):151-68.
11. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, 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.* junio de 2016;31(3):149-62.
12. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):190-8.
13. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA, 2005 International Apheresis Registry. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial.* octubre de 2007;11(5):341-62.
14. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, et al. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci.* diciembre de 2008;39(3):247-54.
15. Rufino Hernández M, Escamilla Cabrera B, Álvarez Sosa D, García Rebollo S, Losada Cabrera M, Hernández Marrero D, et al. Experiencia del Hospital Universitario de Canarias con pacientes tratados con plasmaféresis. *Nefrología (Madrid).* 2011;31(4):415-34.
16. Fernando Anaya. *Manual de aféresis terapéutica basada en la evidencia.* Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2012. 216 p.
17. Anaya DF. *Aféresis terapéutica en neurología.* Punto Rojo Libros; 2015. 184 p.
18. Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica.* 8 de abril de 2015;144(7): 331.e1-331.e13.

19. Karaca S, Kozanoğlu İ, Karakurum Göksel B, Karataş M, Tan M, Yerdelen VD, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Neurologic Diseases: An Experience with 91 Patients in Seven Years. *Noro Psikiyatrs Ars.* marzo de 2014;51(1):63-8.
20. Bambauer R, Latza R, Burgard D, Schiel R. Therapeutic Apheresis in Hematologic, Autoimmune and Dermatologic Diseases with Immunologic Origin. *Ther Apher Dial.* octubre de 2016;20(5):433-52.
21. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part II: Clinical indications and applications. *J Intensive Care Med.* abril de 2005;20(2):88-103.
22. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apher.* 2011;26(5):230-8.
23. Gómez Ortiz ME, Pinto Peñaranda LF, Muñoz-Grajales C, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2014;21(3):139-45.
24. Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. *Med Integr.* :93-4.
25. Tiwari AK, Dara RC, Pandey P, Arora D, Rawat G, Raina V. Change in therapeutic apheresis practices: Role of continuing medical education (CME). *J Clin Apher.* febrero de 2016;31(1):16-21.
26. Winters JL. Apheresis medicine state of the art in 2010: American Society for Apheresis fifth special edition of the *Journal of Clinical Apheresis.* *J Clin Apher.* 2011;26(5):239-42.
27. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Yilmaz A, Kalegası H, Sungur MA, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(1):97-105.