

Plasmaféresis terapéutica. Análisis de 2 años en el Instituto de Hematología e Inmunología

Therapeutic plasmapheresis. Two-year analysis at the Institute of Hematology and Immunology

Dra. Norma Fernández-Delgado, MSc. Mariela Forrellat-Barrios, Lic. Tania González-Suárez, Lic. Odalys Salgado-Arocena

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La plasmaféresis terapéutica es un procedimiento extracorpóreo en el que, a partir de la extracción de sangre total, se separa el plasma del resto de los componentes celulares con el objetivo de disminuir o eliminar determinadas sustancias patológicas que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad. En la actualidad, es el procedimiento de aféresis más frecuentemente usado en la medicina clínica. Se mencionan los avances fundamentales en sus indicaciones, métodos y soluciones de reposición, y se evalúan las indicaciones de plasmaféresis realizadas en el Instituto de Hematología e Inmunología en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2010. Se evaluaron 295 plasmaféresis realizadas a 35 pacientes con 9 enfermedades o condiciones asociadas con ellas; el 60 % correspondieron con la categoría I de la Asociación Americana de Aféresis (ASFA) y el proceder mostró efectividad en el 88,6 % de los casos. El volumen de recambio osciló entre 750 y 2 400 mL y la solución de reposición más empleada fue la solución salina, seguida del plasma fresco congelado y la albúmina. En el 4,06 % de los casos se evidenció alguna reacción adversa relacionada con el proceder, pero estas fueron leves y de fácil control. La plasmaféresis es un proceder con enormes beneficios terapéuticos cuando se utiliza en enfermedades en las que ha demostrado su eficacia.

Palabras clave: plasmaféresis terapéutica, criterios ASFA, volumen de recambio, soluciones de reposición.

ABSTRACTS

Therapeutic plasma exchange is an extracorporeal procedure in which, after removing the whole blood, plasma is separated from other cellular components with the aim of reducing or eliminating pathological substances involved in the pathophysiology of the disease. Today, apheresis procedure is the most frequently used in clinical medicine. In this paper, we mention fundamental advances in their indications, methods and replacement solutions. We evaluate indications of plasmapheresis, which were performed at the Institute of Hematology and Immunology from January 2009 to December 2010. There were evaluated 295 plasmapheresis performed in 35 patients with 9 diseases or conditions associated with them. 60 % matched Class I of the American Association of Apheresis (ASFA) and this procedure was effective in 88.6 % of cases. The exchange volume ranged from 750 to 2 400 mL and the most common replacement solution was saline solution, followed by fresh frozen plasma and albumin. 4.06 % of these patients had some adverse reactions related to the proceeding, but these were mild and easily controlled. Plasmapheresis is a procedure with enormous therapeutic benefits when used in diseases, which have proven its effectiveness.

Key words: therapeutic plasmapheresis, ASFA criteria, replacement volume, replacement volume.

INTRODUCCIÓN

El término aféresis, del griego *apheresis*, significa remover o retirar por la fuerza; fue empleado por primera vez en 1914 por *John Jacob Abel*, de la Universidad de John Hopkins.^{1,2} Desde los años 50 del pasado siglo, en que se utilizó por primera vez la plasmaféresis (PF) con fines terapéuticos en el alivio de los síntomas producidos por la hiperviscosidad en las gammopatías monoclonales (macroglobulinemia de Waldenström y mieloma múltiple), la plasmaféresis terapéutica (PFT) es el procedimiento más utilizado para tratar enfermedades poco frecuentes que ponen en peligro la vida del paciente. Puede emplearse como parte de un tratamiento multidisciplinario en enfermedades neurológicas, hematológicas, renales y autoinmunes, entre otras.²

Los avances tecnológicos en los procedimientos de hemodiálisis establecieron las bases para las actuales aféresis terapéuticas, cuyo objetivo fundamental es eliminar determinadas sustancias o componentes acumulados en exceso y que son causa de diversas enfermedades.²

En la actualidad, los procedimientos de PF se utilizan de acuerdo con la necesidad específica de eliminar algún componente sanguíneo e incluso, alguna fracción. El progreso de la tecnología en las últimas 3 décadas ha permitido la separación de los componentes sobre la base de la densidad, el tamaño y el peso. Una vez que la sangre total es centrifugada y filtrada, son separados los hemocomponentes; solo los elementos deseados se devuelven al paciente y se desecha el componente de interés.³⁻⁵

Con vistas a lograr una mayor efectividad en la retirada de la sustancia anormal o en exceso y para evitar la pérdida de proteínas y otros componentes presentes en el plasma, se han buscado métodos que permitan la remoción exclusiva de la sustancia anómala. En la actualidad, están disponibles los métodos de doble filtración e inmunoadsorción selectiva que se pueden acoplar a las máquinas de aféresis, de forma que el componente

anormal queda atrapado en las membranas separadoras o columnas y el resto del plasma es devuelto al paciente. Las columnas más empleadas son las que se utilizan para eliminar los anticuerpos tipo IgG en enfermedades inmunes, y las que atraen las lipoproteínas de baja densidad, útiles en la hipercolesterolemia familiar sin respuesta al tratamiento convencional. Otros métodos disponibles son la plasmadsorción, la criofiltración y la fotoféresis, los que encarecen notablemente el proceder y no siempre se tienen resultados superiores a los que se logran con la PFT convencional.^{4,6-9}

De acuerdo con la técnica empleada para su realización, la PFT puede ser manual o automatizada; estas últimas se dividen, además, en máquinas de flujo continuo o discontinuo.⁴ Los procedimientos automatizados permiten una mayor seguridad, rapidez y efectividad en su ejecución, pero por su elevado costo su uso queda restringido a centros especializados o a instituciones que realizan gran número de estos procedimientos.^{2,6,10}

A pesar de los beneficios que pueden proporcionar las aféresis, 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 e incluso algunas mostraban falta de credibilidad. En 1985, la Asociación Médica Americana trazó las primeras pautas para definir las indicaciones de PF.¹¹ Posteriormente se han realizado otros esfuerzos por demostrar su efectividad y seguridad en las diferentes enfermedades en las que se ha empleado.^{12,13}

Con el objetivo de conocer la verdadera efectividad de este proceder y fundamentalmente tomando como base estudios clínicos aleatorizados controlados 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 la que se establecen 4 categorías que son revisadas regularmente teniendo en cuenta los datos aportados por diferentes investigaciones clínicas, en las que algunas indicaciones pueden transitar de categoría, tanto de forma ascendente como descendente, y se pueden incorporar nuevas indicaciones.¹⁴⁻¹⁶

Algo más de 30 enfermedades o condiciones que provocan la presencia o incremento de determinadas sustancias que se consideran mediadores de procesos de enfermedad grave, son actualmente consideradas como candidatas a realizar PF, según la ASFA. Otras están en estudio para demostrar su eficacia (cuadro).

Las categorías fueron confeccionadas teniendo en cuenta la efectividad basada en la evidencia y fueron revisadas en el año 2007:¹⁶

Categoría I:

Incluye las enfermedades en las que la aféresis es un tratamiento aceptado, ya sea como terapia de primera línea o adyuvante de otras terapias. Su eficacia se basa en ensayos aleatorizados controlados, bien diseñados, o en evidencias publicadas. Esta designación no necesariamente implica la obligatoriedad de la aféresis en todos los casos.

Categoría II:

Incluye enfermedades en las que la aféresis generalmente es aceptada, pero se considera una terapia de soporte o adjunta al tratamiento específico. Las evidencias en estas enfermedades resultan de estudios aleatorizados controlados de algunas de ellas, pero en otras solo se reportan pequeñas series o informes de casos estudiados.

Cuadro. Guía la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) para la indicación de las plasmaféresis terapéutica¹

| Categoría I | Categoría II | Categoría III | Categoría IV |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Púrpura trombocitopénica trombótica - Crioglobulinemia - Hiperviscosidad en gammapatías monoclonales - <i>Miastenia gravis</i> - Síndrome Güillain-Barré - polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica - Polineuropatías paraproteínicas IgG e IgA - Corea de Sydenham - Síndrome de Goodpasture - Profilaxis del rechazo al trasplante de corazón⁺ - Micosis fungoide; linfoma cutáneo de células T eritrodérmico⁺ - Hipercolesterolemia familiar homocigótica⁺⁺ | <ul style="list-style-type: none"> - Trasplante de progenitores hematopoyéticos ABO incompatible - Enfermedad injerto contra huésped de piel⁺ - Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria⁺⁺⁺ - Aloinmunización eritrocitaria en el embarazo - Esclerosis múltiple (manifestaciones agudas del SNC) - Hipercolesteronemia familiar heterocigótica⁺⁺ - Trasplante de órganos sólidos ABO incompatibles (riñón, corazón, hígado) - Envenenamiento por hongos (setas) - Enfermedad por almacenamiento de ácido titánico (Refsum) - Síndrome de Lambert-Eaton - Encefalitis de Rasmussen - Granulomatosis de Wegener - Artritis reumatoidea refractaria⁺⁺⁺ | <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de los factores de la coagulación - Enfermedad injerto contra huésped de otros órganos⁺ - Aplasia pura de células rojas - Anemia hemolítica autoinmune por Ac calientes y enfermedad por aglutininas frías - Púrpura postransfusional - Mieloma múltiple con fallo renal agudo - Síndrome hemolítico urémico idiopático y otras microangiopatías trombóticas - Síndromes neurológicos paraneoplásicos - Síndrome antifosfolípido catastrófico - Pénfigo <i>vulgaris</i> - LES (manifestaciones no nefríticas) - Fallo hepático agudo - Pancreatitis hipertriglicéridémica - Glomeruloesclerosis focal segmentaria | <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome hemolítico urémico asociado con diarreas en la infancia - Micosis fungoide; linfoma cutáneo de células T no eritrodérmico⁺ - Nefritis lúpica |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none">- Sepsis grave- Encefalomiелitis diseminada aguda- Glomerulonefritis rápidamente progresiva- Desensibilización HLA y rechazo al trasplante renal mediado por anticuerpos- Esclerodermia | |
|--|--|---|--|

⁺ Se deben realizar por fotoféresis extracorpórea; ⁺⁺ se prefiere realizar por métodos de remoción selectiva; ⁺⁺⁺ solo tiene valor si se realiza por inmunoadsorción.

¹ Tomado y modificado de: *J Clin Apheresis 2007*.¹⁴

Categoría III:

Incluye enfermedades en las que la aféresis terapéutica no está claramente indicada. Las evidencias existentes son insuficientes o los resultados contradictorios. Se incluyen investigaciones controladas en las que se han reportado resultados controversiales o reportes anecdóticos. Los métodos de aféresis pueden emplearse en estos pacientes cuando el tratamiento convencional no es satisfactorio o como parte de un protocolo de investigación.

Categoría 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.

Mecanismos que determinan la efectividad de la PF ⁶

Eliminación de los componentes relacionados con la enfermedad: el objetivo principal es eliminar sustancias dañinas, como auto o aloanticuerpos patógenos, inmunocomplejos circulantes, crioglobulinas y lipoproteínas.

Reposición de factores plasmáticos deficitarios: su propósito es administrar los factores deficitarios. Se remueve el plasma y se reemplaza con plasma normal, como ocurre en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Inmunomodulación: eliminar anticuerpos e inmunocomplejos circulantes, así como modular la respuesta inmune.

Otros efectos: eliminar mediadores inflamatorios (citocinas, complemento) o cambiar la relación antígeno-anticuerpo, que da como resultado formas más solubles de complejos inmunes. Además puede emplearse para estimular clones de linfocitos con el fin de mejorar la terapia citotóxica.

Los procedimientos de aféresis no están exentos de riesgos y particularmente la PF inespecífica (extracción de plasma total) provoca la pérdida de proteínas y otras sustancias presentes en el plasma que cumplen funciones esenciales en el organismo, como son: los factores de la coagulación, los electrolitos y proteínas como la albúmina, importante en el mantenimiento de la presión oncótica del plasma. Es por ello que se hace necesario reponer con plasma normal o con soluciones (albúmina, coloides, cristaloideos, fracción proteica del plasma) que aporten los componentes necesarios para mantener las funciones fisiológicas normales.^{8,17}

En los últimos 5 años se ha incrementado paulatinamente el uso de la PFT en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Al respecto nos preguntamos:

¿Se realizan las indicaciones de plasmaféresis de acuerdo con las normas internacionales y se demuestra beneficio con esta terapéutica?

Para dar respuesta a esta interrogante nos propusimos evaluar la indicación de las PFT realizadas en el Departamento de Medicina Transfusional del IHI en un período de 2 años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes a los que se les realizó PFT en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2010.

La base de datos se confeccionó a partir de los registros existentes en el área de aféresis del IHI y de la revisión de las historias clínicas de los pacientes. En una planilla de recolección de datos elaborada previamente, se registraron las variables a analizar: datos generales del paciente, enfermedades que requirieron PF, la frecuencia, volumen de extracción y reposición empleados, la sustancia de reposición utilizada, así como los estudios de laboratorio realizados durante el proceder. Además, se compararon las indicaciones con lo establecido por los criterios de la ASFA y se determinó la efectividad de dichas indicaciones.

La muestra estuvo constituida por 35 pacientes a los que se les realizaron 295 plasmaféresis terapéuticas.

Proceder de PFT

Método manual:

Es el método más rudimentario y antiguo; se realiza mediante extracción de sangre total en bolsas múltiples de forma fragmentada (máximo 500 mL en un adulto normal), que posteriormente se centrifuga y luego se procede a la desplasmatización.⁴⁻⁶

Método automatizado:

Consiste en la separación por centrifugación, en la que determinada cantidad de sangre es enviada a un recipiente que se llena y se vacía de forma alternada, y donde los componentes se disponen en capas de acuerdo con su densidad. La fracción deseada es retirada y el resto de los hemocomponentes se refunde al paciente.⁴

En nuestro estudio, el separador de plasma empleado fue la máquina de flujo discontinuo NIGALE, de procedencia China, y el anticoagulante fue una solución de citrato de sodio al 4 % (m/v).

Este método es mucho más rápido y sencillo, pero más costoso¹ y requiere un acceso venoso eficiente y flujo sanguíneo mantenido.

En ambos métodos, la reposición del volumen de plasma extraído se realizó con la solución de reposición indicada por el médico según la enfermedad. Cuando esta fue plasma, se empleó PFC isogrupo, previa realización de las pruebas de compatibilidad.

En todos los casos se observó la existencia del consentimiento informado para el proceder.

El acceso venoso se realizó por vena periférica mediante la vena cefálica o la basílica del antebrazo, o por vía profunda utilizando la vena femoral cuando era imposible la canalización por vía periférica.

Previo a la PFT, a todos los pacientes se les realizó: hemoglobina, hematócrito, grupo sanguíneo ABO y RhD; y a los pacientes que requirieron recambios consecutivos se les determinó semanalmente la concentración sérica de proteínas totales y albúmina.

En los casos con PTT se realizó en días alternos, el hemograma con lámina periférica y conteo de reticulocitos; y determinaciones semanales de deshidrogenasa láctica (LDH), haptoglobina y bilirrubina indirecta. A los pacientes con hiperviscosidad se les determinó la viscosidad sanguínea 2 veces por semana. El resto de los pacientes fueron seguidos con determinaciones semanales de la sustancia propuesta a eliminar (enzimas hepáticas, dosificación de inhibidores del factor VIII, inmunocomplejos circulantes, anticuerpos antiplaquetarios).

La evolución clínica se evaluó diariamente, tanto por los médicos de asistencia como por el médico del departamento, antes del inicio del proceder.

Las PFT se realizaron tanto en régimen de hospitalización como ambulatorio, en dependencia del estado clínico del paciente.

Criterios de efectividad de la PFT

Efectiva:

Cuando todos los indicadores clínicos: sangramiento, trastornos neurológicos y refractariedad al tratamiento habitual, de acuerdo con la enfermedad y con los resultados de los estudios de laboratorio por los que fueron indicadas, retornaron a la normalidad o existió evolución clínica favorable y recuperación de las variables de laboratorio estudiadas para cada enfermedad.

Inefectiva:

Cuando no hubo mejoría clínica o apareció empeoramiento clínico del paciente y cuando las variables de laboratorio no mostraron recuperación y estabilidad.

La información recogida se llevó a una base de datos que se procesó mediante el paquete estadístico SPSS v 11.5 para Windows. Se calcularon los valores promedio de las variables cuantitativas y se determinaron las frecuencias absolutas y relativas de las cualitativas.

RESULTADOS

Se evaluaron 35 pacientes a los que se les realizaron 295 PFT. Las edades oscilaron entre los 13 y los 88 años, con una media de 52,5 años; solo 3 de ellos fueron menores de 18 años. Predominaron discretamente los pacientes del sexo masculino (57,1 %; n=20) y el 42,9 % (n= 15) correspondieron al sexo femenino.

En relación con el grupo sanguíneo, la distribución fue similar a la observada en la población general:^{18,19} predominaron los pacientes con grupo 0, para el 49 % (n=17), seguidos de los grupos A: 34 % (n=12); B: 11 % (n=4); y AB: 6 % (n=2). Solo 3 pacientes fueron RhD negativos y todos correspondieron al grupo A.

De las 295 PFT realizadas, 228 (77,28 %) se realizaron de forma automatizada y 67 (22,71 %) con método manual, con un mínimo de 2 plasmaféresis por paciente y un máximo de 75. El promedio de plasmaféresis por paciente fue de 8,8.

En el 94,2 % (n =33) de las PFT el acceso venoso se realizó por vena periférica, mediante la vena cefálica o la basilica del antebrazo. Solo en 2 pacientes fue necesario realizar el abordaje por vía profunda, utilizando la vena femoral en 7 de las sesiones manuales, lo que correspondió a pacientes con hiperviscosidad, en los que el flujo periférico no era satisfactorio para realizar el proceder automatizado.

La PFT se empleó como medida terapéutica en 9 enfermedades o condiciones patológicas asociadas con alguna enfermedad (tabla 1). Se observó comorbilidad en 17 pacientes (48,57 %), dada por condiciones patológicas asociadas con la enfermedad de base que fueron la causa real de la indicación de la PFT. Resulta llamativo que 34 plasmaféresis correspondieron a 4 pacientes con insuficiencia hepática aguda. De ellos, 2 con drepanocitosis, 1 con hemoglobinuria paroxística nocturna y 1 con leucemia linfocítica crónica que debutó con infiltración hepática, y que apoyada por las PF, pudo iniciar el tratamiento de su enfermedad de base. Las restantes comorbilidades correspondieron con la presencia de anticuerpos e inmunocomplejos que impedían la respuesta favorable al tratamiento habitual para la enfermedad de base.

En nuestro estudio, el 56 % (n=165) de las PFT realizadas correspondió a 9 pacientes con PTT (25,7 %); estas fueron las frecuencias más elevadas para ambas variables (tabla 1, Fig.). Las PF se realizaron diariamente hasta la normalización del conteo de plaquetas y posteriormente se espaciaron hasta lograr la normalización de los valores de LDH. En 7 de los 9 pacientes se apreció mejoría clínica y de laboratorio con 5 sesiones continuas que posteriormente se prolongaron en el tiempo hasta su suspensión total. Los otros 2 pacientes requirieron más de 20 sesiones continuas, llegando a sumar un total de 36 y 75, respectivamente. En uno de estos 2 casos, la respuesta se consideró inefectiva, pues aunque existió mejoría clínica y recuperación de la cifra de plaquetas, otras variables de laboratorio (LDH, haptoglobina y bilirrubina indirecta) no mantuvieron estabilidad en su descenso.

Tabla 1. Plasmaféresis según condición terapéutica

| Condición terapéutica | Total | |
|--|------------|-----------|
| | PFT | Pacientes |
| Púrpura trombocitopénica trombótica | 165 | 9 |
| Mieloma múltiple con hiperviscosidad | 28 | 6 |
| Síndrome de Guillain-Barré | 19 | 6 |
| Esclerosis múltiple con afectación aguda del sistema nervioso central | 3 | 1 |
| Hemofilia A con inhibidores | 14 | 3 |
| Anemia hemolítica autoinmune con inmunocomplejos circulantes | 8 | 1 |
| Insuficiencia hepática aguda | 34 | 4 |
| Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antiplaquetarios y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes | 20 | 4 |
| Tirotoxicosis | 4 | 1 |
| Total | 295 | 35 |

PFT: plasmaféresis terapéutica.

El mieloma múltiple (MM) fue la segunda enfermedad que estuvo entre las de mayor número de pacientes tratados (n=6, 17,1%) y de recambios (tabla 1). En este caso la solicitud de PFT estuvo relacionada con la presencia de hiperviscosidad con manifestaciones del sistema nervioso central debido al incremento de la proteína monoclonal. Los 6 pacientes requirieron un total de 28 sesiones de PFT, con una media de 4 y con mejoría notable de los síntomas en las primeras 48 horas después de iniciadas las PFT. El 100 % de los pacientes mejoraron las manifestaciones neurológicas secundarias a la hiperviscosidad y se comprobó la normalidad de este parámetro posplasmaféresis.

Al síndrome de Guillain-Barré (SGB) correspondieron también 6 pacientes (17,1 %), a los que se les realizaron 19 sesiones con una media de 3 recambios consecutivos por paciente. En 4 de ellos, las PF se realizaron realizadas como tratamiento de urgencia una vez establecido el diagnóstico clínico en el cuerpo de guardia, y en todos se asoció posteriormente tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa, de acuerdo con el protocolo seguido en el Hospital General Docente "Enrique Cabrera" para el tratamiento de esta enfermedad. Fue efectiva en el 83,3% (n=5) de los pacientes. Se logró mejoría de las manifestaciones clínicas después de la segunda sesión de PF y recuperación motora entre los 7 y 10 días del diagnóstico. La evolución fue desfavorable solamente en un paciente en el que las PFT se comenzaron a las 72 horas de evolución y que requirió ventilación.

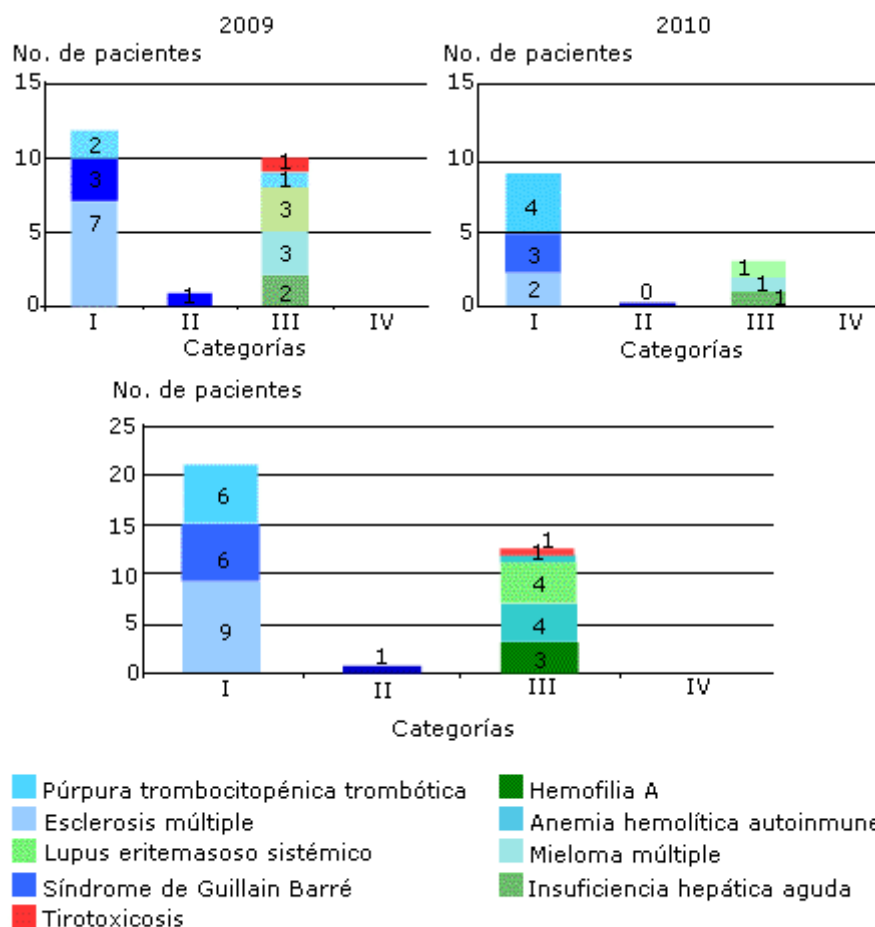


Fig. Distribución de las plasmaféresis según condición clínica y categorías ASFA.

Del total de pacientes, la PFT fue evaluada como efectiva en el 88,6 % (n=31), con desaparición de las condiciones clínicas por las que se consideró la indicación de la PFT en todos los casos, así como mejoría progresiva y estable de los estudios de laboratorio indicativos de esta condición. En un caso con PTT, aunque la evolución no se consideró satisfactoria, hubo mejoría clínica y de algunos parámetros de laboratorio (plaquetas, reticulocitos, desaparición de fragmentocitos y de la anemia). La evolución se consideró no satisfactoria o ineficiente en otros 3 pacientes, 2 de ellos con insuficiencia hepática aguda severa y en un caso con un SGB (tabla 2).

Los volúmenes de plasma extraídos oscilaron entre 750 y 2 400 mL, para lograr el recambio de al menos un volumen plasmático total, y el factor determinante para decidir el número y frecuencia de la PF fue la evolución clínica de los pacientes. El número de recambios osciló entre 2 y 75, con una media de 8 por paciente. Solo 2 pacientes requirieron más de 30 recambios y ambos correspondieron a pacientes con PTT.

La solución de reposición más empleada fue la solución salina en 22 pacientes (62,8 %), seguida del plasma fresco congelado (PFC) y la albúmina. La mediana del volumen de reposición utilizado fue de 550 mL, sin que aparecieran reacciones adversas en ninguno de los casos. En los pacientes con diagnóstico de PTT (n=9) el volumen extraído se repuso con PFC, volumen a volumen, excepto en 2, en que solo se repusieron dos tercios del volumen con plasma y el resto con salina, por dificultades con la disponibilidad de

plasma isogrupo en el momento del proceder. En los 4 pacientes con insuficiencia hepática aguda, la reposición se realizó con albúmina; de ellos, 2 recibieron, además, PFC en algún recambio, debido a la coagulopatía acompañante.

Tabla 2. Efectividad de las plasmaféresis terapéuticas según enfermedad

| Condición terapéutica | Efectiva | | Inefectiva | |
|---|-----------|------|------------|------|
| | Pacientes | % | Pacientes | % |
| Púrpura trombocitopénica trombótica | 8 | 88,9 | 1 | 11,1 |
| Mieloma múltiple con hiperviscosidad | 6 | 100 | - | |
| Síndrome de Guillain-Barré | 5 | 83,3 | 1 | 16,7 |
| Esclerosis múltiple con afectación aguda del sistema nervioso central | 1 | 100 | - | |
| Hemofilia A con inhibidores | 3 | 100 | - | |
| Anemia hemolítica autoinmune con inmunocomplejos circulantes | 1 | 100 | - | |
| Insuficiencia hepática aguda | 2 | 50 | 2 | 50,0 |
| Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antiplaquetarios y niveles levados de inmunocomplejos circulantes | 4 | 100 | - | |
| Tirotoxicosis | 1 | 100 | - | |
| Total | 31 | 88,6 | 4 | 11,4 |

La mediana del volumen de reposición con PFC fue de 750 mL. Cuatro de los pacientes que utilizaron el PFC como solución de reposición presentaron urticaria relacionada con la administración de este componente.

Durante el procedimiento, solo 3 pacientes requirieron de la transfusión de concentrado de eritrocitos relacionado con cifras de hemoglobina inferiores a los 7,0 g/dL al iniciar el proceder. Uno de ellos requirió, además, concentrado de plaquetas, por presentar trombocitopenia y manifestaciones hemorrágicas relacionadas con su condición clínica (insuficiencia hepática con coagulopatía).

El mayor número de pacientes (n=21, 60 %) correspondieron con 3 condiciones clínicas: PTT, MM con hiperviscosidad y SGB, establecidas por la ASFA en categoría I. A la categoría II solo correspondió un paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple y un cuadro neurológico agudo. Sin embargo, el 37,1 (n= 13) correspondió a la categoría III.

La efectividad de la PFT en las diferentes enfermedades indicadas fue satisfactoria, independientemente de la categoría ASFA a la que correspondieron. No se utilizó en ninguna enfermedad o condición patológica que no estuviera incluida en estas categorías (tabla 3).

Las reacciones adversas ocurrieron en 12 ocasiones, lo que corresponde al 4,06 % de los procedimientos y fueron, por orden de frecuencia: parestesias y sensación de entumecimiento (n=5, 41,7 %); urticaria relacionada con la administración del plasma (n=4, 33,3 %);

crisis vagal en 2 (16,7 %); e hipotensión al final del proceder en una ocasión (8,3 %), la que asociamos con hipovolemia, ya que el paciente había tenido un cuadro diarreico con deshidratación el día antes de la PF. Todas se resolvieron sin complicaciones. No ocurrieron fallecimientos relacionados con el proceder.

Tabla 3. Porcentaje de efectividad de las plasmaféresis según categorías ASFA

| Categoría | Condición patológica | Pacientes | Efectividad (%) |
|-----------|--|-----------|-----------------|
| I | Púrpura trombocitopénica trombótica | 19 | 90,4 |
| | Mieloma múltiple con hiperviscosidad | | |
| | Síndrome de Guillain-Barrè | | |
| II | Esclerosis múltiple con afectación aguda del sistema nervioso central | 1 | 100 |
| III | Hemofilia A con inhibidores | 11 | 84,6 |
| | Anemia hemolítica autoinmune con inmunocomplejos circulantes | | |
| | Insuficiencia hepática aguda | | |
| | Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antiplaquetarios y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes | | |
| | Tirotoxicosis | | |

DISCUSIÓN

La PF se ha empleado por más de 25 años como procedimiento terapéutico en múltiples enfermedades y es el proceder de aféresis más empleado en el mundo.²⁰

En la década de los 80 del siglo XX se inició la realización de este proceder en el IHI. Después del 2007, la distribución de equipamiento moderno para bancos de sangre y servicios de transfusiones ha permitido optimizar los servicios, garantizar una mejor calidad en la realización de estos procedimientos y regularizar la realización de las PFT por método automatizado.²¹

El rango y la media de edad en nuestros pacientes coinciden con lo encontrado en el registro mundial de aféresis,²² lo que está relacionado con la amplia distribución de las diferentes enfermedades, que en su mayoría no expresan predilección por ningún grupo de edad.

El mayor número de pacientes y PFT realizadas correspondió a la PTT, enfermedad hematológica grave caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fragmentocitos o esquistocitos en la lámina periférica, manifestaciones neurológicas, trastornos renales y fiebre, donde el objetivo fundamental del tratamiento

es revertir el daño microvascular.²³⁻²⁵ Esto es similar a lo encontrado por otros autores en series pequeñas.²⁶ Actualmente, la PF se considera la principal modalidad terapéutica una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad y pertenece a la categoría I de las recomendaciones de la ASFA.¹⁶

Al MM, neoplasia de células plasmáticas que en la mayoría de los casos produce una inmunoglobulina monoclonal específica, correspondió el segundo escalón en número de procedimientos realizados e igualado al SGB en número de pacientes. El aumento de la paraproteína en el plasma provoca un cuadro de hiperviscosidad que es la causa de los trastornos neurológicos y renales en estos pacientes, y su presencia es indicación de plasmaféresis.^{8,27} La efectividad en el 100 % de nuestros casos así lo demuestra, y constituye un pilar en el tratamiento combinado de estos pacientes.

En nuestro caso, el mayor número de PFT se realizó en pacientes con enfermedades hematológicas (PTT y MM), a diferencia de lo reportado en la literatura, donde la lista es encabezada por enfermedades neurológicas como el SGB y la miastenia *gravis*.^{7-8,28-30} Pensamos que este resultado se debe a que el servicio de aféresis se encuentra en un centro especializado en hematología y no en un centro de aféresis propiamente; aún así, el SGB está en segundo lugar en número de pacientes tratados con PFT, junto con el MM, y es el tercero en cuanto a procedimientos realizados.

El SGB es la enfermedad aguda paralizante y progresiva con afectación motora y sensorial más frecuente en el adulto, al que se le denomina polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda adquirida.^{16,31} En 1978 se trató el primer caso de esta enfermedad con PF; desde entonces, numerosos han sido los reportes de casos tratados exitosamente y los resultados publicados muestran que la mayoría de los pacientes tratados precozmente mostraron una regresión rápida de la sintomatología.³¹⁻³⁵

En nuestros pacientes, esa mejoría ocurrió a partir de la segunda sesión de PFT en el 83,3 %, lo que coincidió con el inicio del proceder inmediatamente después del diagnóstico. La recuperación de la función motora en estos casos ocurrió entre los 7 y 10 días, similar a lo reportado por otros autores.³¹⁻³³

Algunos autores plantean que cuando la PFT se realiza precozmente en el SGB, las posibilidades de acortar la evolución crítica de la enfermedad y lograr la recuperación de la función motora, son elevadas.³¹⁻³⁴ Por lo tanto, con un método relativamente sencillo y un riesgo mínimo se pueden evitar complicaciones importantes y acortar el período de hospitalización.

En las enfermedades neurológicas es donde en los últimos tiempos se han observado mayores avances en cuanto a la eficacia del uso de las PFT. Esto ha llevado a que en el año 2010 la ASFA estableciera modificaciones en las categorías destinadas a este tipo de enfermedad.³⁶

La efectividad del total de las PFT es similar a la encontrada por *Li* y otros,²⁶ y superior a la reportada por otros autores.²⁰ En el caso específico de la PTT, la efectividad en nuestros pacientes fue superior a la descrita por *Altuntas* y otros en un estudio multicéntrico.²⁵ Esto último pudiera estar relacionado con que este proceder se realiza de urgencia y en un centro especializado en enfermedades hematológicas.

En 2 casos con insuficiencia hepática aguda severa, la PFT se realizó como una alternativa terapéutica adicional para intentar revertir la condición patológica relacionada con la enfermedad de base. Aunque no se logró el objetivo, consideramos que por la elevada mortalidad asociada con este evento, en estos pacientes el intento terapéutico estaba justificado.

En el tercer caso con un SGB, además del inicio tardío de las sesiones, se asociaron otros factores pronósticos negativos, como la necesidad de ventilación y la edad avanzada del paciente (78 años).^{31,33-34}

El número de PFT, la frecuencia y el volumen a recambiar dependen en gran medida de la enfermedad a tratar y de la respuesta individual de cada paciente. Esto está relacionado con la distribución de las sustancias patógenas en los compartimentos intra y extravasculares, así como con las tasas de síntesis y catabolismo, que frecuentemente son desconocidas para cada una de las enfermedades a las que se realiza PFT.^{6,16} El rango y la media de recambios fueron similares a la encontrada por otros autores.^{20,23,26} Por otra parte, las determinaciones evolutivas frecuentes de los factores a remover no están siempre disponibles, lo que hace que, incluso en una misma enfermedad, no siempre se pueda establecer un número fijo de recambios.

La mayor efectividad de la PFT se obtiene con recambios de entre 1 y 1,5 volúmenes plasmáticos, lo que garantiza la remoción de alrededor del 80 % de la sustancia dañina.⁴⁻⁶

En cada uno de nuestros pacientes se logró recambiar al menos 1 volumen plasmático total en cada recambio y el factor determinante para decidir el número y frecuencia de la PF fue la evolución clínica de los pacientes. En el caso de la PTT se consideraron, además, el incremento de las cifras de plaquetas, la disminución o desaparición de los fragmentocitos y de los valores de LDH. Los pacientes con esta enfermedad requirieron el mayor número de recambios y se mantuvieron en PFT por períodos más prolongados.

La solución de reposición ideal aún no está disponible, pues debe aportar los mismos componentes que el plasma natural y evitar la depleción de proteínas y, sobre todo, el riesgo de transmisión de infecciones y otros efectos adversos importantes. Además, su costo no debe ser elevado y debe permitir un almacenamiento fácil y prolongado.³⁷ No obstante, en algunas situaciones como la PTT, debe siempre reponerse con plasma para aportar los elementos deficitarios necesarios para restablecer la fisiología.^{16,23-25}

Algunos autores recomiendan el empleo de solución salina como solución de reposición única en pacientes hemodinámicamente estables y que no requieran grandes recambios.^{38,39} Siguiendo este criterio, la reposición con solución salina al 0,9 % fue mayoritaria, sin que se observaran reacciones adversas en ninguno de los pacientes. En los 9 pacientes con diagnóstico de PTT el volumen extraído se repuso con PFC, tal y como se recomienda en la literatura, para garantizar el aporte de la metaloproteasa deficiente en estos casos.^{23,25}

En relación con las categorías de la ASFA, el mayor número de pacientes correspondió con 3 condiciones clínicas: PTT, MM con hiperviscosidad y SGB, establecidas por la ASFA en categoría I. Sin embargo, el 37,1 % correspondió a la categoría III, aspecto este mejorado en número de pacientes en el año 2010 (Fig.).

En todos estos casos incluidos en categoría III, la indicación de la PFT se consideró como una alternativa después de la aplicación de los tratamientos convencionales para cada entidad o cuando la sintomatología existente era muy grave y se requería la depuración urgente de la sustancia patógena.

El paciente con esclerosis múltiple (categoría II) presentaba una recaída aguda severa sin respuesta a esteroides, caracterizada por imposibilidad a la marcha, incontinencia urinaria y fecal y otros trastornos del SNC, que mejoraron significativamente luego de las sesiones de PFT, lo que permitió que el paciente egresara de los cuidados intensivos y continuara ambulatoriamente con el tratamiento habitual para su enfermedad.

Se han descrito diversos efectos adversos con el uso de las PFT. Los más frecuentes están relacionados fundamentalmente con el efecto tóxico de los anticoagulantes, como las parestesias y los calambres inducidos por la hipocalcemia producida por citrato. La urticaria relacionada con la administración del plasma es una reacción adversa conocida relacionada con el uso de este hemocomponente. Otros dependen de los cambios en la volemia, las alteraciones electrolíticas, de la coagulación, infecciones e incluso mortalidad (3 x 10 000).¹⁰ Globalmente, la tasa de efectos adversos en las series más importantes descritas oscila alrededor del 5 %.^{40,41}

En nuestro estudio, las reacciones adversas ocurrieron en el 4,06 % de los procedimientos, ligeramente inferior a lo reportado en la literatura. Las parestesias y sensación de entumecimiento fueron las de mayor frecuencia y coincidieron con procedimientos realizados por método automatizado, lo que sugiere que estén relacionadas con hipocalcemia debida al uso de soluciones de citrato como anticoagulante. Este evento ha sido encontrado también por otros investigadores con una frecuencia similar.^{40,41}

La PFT es un proceder con enormes beneficios terapéuticos y en medicina clínica representa una disminución significativa de la morbimortalidad en pacientes con enfermedades graves. Actualmente, su utilidad está demostrada en el tratamiento de un variado grupo de afecciones de diferentes órganos y sistemas, fundamentalmente con base autoinmune. Teóricamente, muchas otras enfermedades pudieran beneficiarse con este proceder, pero debe emplearse en enfermedades en las que ha quedado demostrada su eficacia, donde existan las condiciones y con participación interdisciplinaria. Estudios bien diseñados en ese sentido ayudarían a establecer nuevas indicaciones y en nuestro caso, a utilizar adecuadamente los equipos y posibilidades.

El futuro estará encaminado hacia la búsqueda de métodos de extracción cada vez más selectivos y con una mejor relación costo-beneficio.

Agradecimientos

El agradecimiento de los autores a *Anyinsan Perera Álvarez, Yaritza Hodges Baró y Aris Mejías Martínez*, estudiantes de la Licenciatura en Tecnología de la Salud, que colaboraron en la recopilación de datos de las historias clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pineda AA. Therapeutic Apheresis in the year 2001. *Haematologica*. 2001;86(1):103-6.
2. Medina-Macias M. Aféresis terapéutica. Recambio plasmático. Citaféresis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43(1): 47-52.
3. Quintana GS. Recolección de multicomponentes por aféresis. *Gac Med Mex*. 2003;S5151-4.
4. Manual Técnico. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología & American Association of Blood Banks. 13^{ra} ed. Buenos Aires: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología; 2001. p. 134-49. ISBN 987-96497-1-0.
5. Ballester-Santovenia JM. Aféresis terapéutica. En *ABC de la Medicina Transfusional: Guías clínicas*. La Habana: OPS - MINSAP; 2006. p. 86-92.

6. Restrepo CA, Márquez E, Sanz MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnicas e indicaciones en medicina interna. *Acta Méd Col Med Int.* 2009;34(1):23-32.
7. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61:736-40.
8. Fernández-Lomana FA. Aféresis terapéutica: Plasmaféresis, inmunoadsorción, doble filtración y plasmadsorción. Aspectos biofísicos, clínicos y prácticos. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense;1996.
9. Vamvakas EC, Pineda AA. Selective extraction of plasma constituents. En: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and practice.* 2nd ed. Bethesda: AABB; 2003. p. 437-76.
10. Bravo-Lindoro A, Méndez-Jácome DL, Medina-Macías ML, Béjar Ramírez Y, Sánchez-Guerrero S. Aféresis terapéutica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(2):77-80.
11. Council on Scientific Affairs. Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. *JAMA.* 1985;8:189-94.
12. Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kasprisin DO, Kiproff DD, Klein HG, et al. Clinical applications of therapeutic hemapheresis: an overview of current management. *J Clin Apheresis.* 1993;8:189-94.
13. McLeod BC. Introduction to the third special issue: Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2000;15:1-5.
14. Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion.* 2003;43:820-22.
15. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linewnberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice- evidence based approach from the Clinical Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2007 Jun;22(3):106-75.
16. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters J. The new approach to assignment of ASFA Categories-introduction to the Fourth special issue: Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis.* 2007;22:96-105. DOI 10.1002/jca.20134.
17. Mazzara R. Recambios plasmáticos. Soluciones de reposición. XLIII Reunión Nacional de la AEHH y XVII Congreso Nacional de la SETH. Simposios. *Haematologica.* 2001;86(1):109-13.
18. Bencomo A, Alfonso ME, Alfonso Y, González R, Fernández J, Ballester A. Frecuencia de los grupos sanguíneos A1, A2, Ael, B y O en donantes de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1997;13(2):124-31.
19. Bencomo A, Alfonso Y, Alfonso ME, González R, Martínez M. Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en donantes de sangre cubanos. *Rev Argentina de Transfusión.* 1997;23(1):20-1.

20. Tazi I, Mesini F, Majd A, Benchemsi N. Therapeutic plasma exchange in Casablanca. *Transfus Apher Sci.* 2008;39:45-8.
21. Alfonso-Valdés ME, Bencomo-Hernández A, Macías-Abraham C, Ballester-Santovenia JM. Desarrollo de la Medicina Transfusional en el Instituto de Hematología e Inmunología en el período 1996-2010. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(1):128-38 [serie en internet]. 2011 Abr [citado 2011 mayo 17] ; 27(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100011&lng=es
22. Stegmayr B, Putak J, Wikstrom B. World apheresis registry report. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:13- 6.
23. Almagro-Vázquez D. Algunas consideraciones acerca de la púrpura trombocitopénica trombótica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [serie en internet]. 2007 Abr [citado 2011 mayo 17];23(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100002&lng=es
24. Toffelmire EB, Clark WF, Cordy PE, Linton AL, Lohmann RC. Plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Can Med Assoc J.* 1984;131(1):1371- 6.
25. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:57-67.
26. Li Z, Teng B, Luo J, Zhao J. Clinical application of therapeutic plasma exchange in the Three Gorges Area. *Transfus Apher Sci.* 2010;43:305-8.
27. Ghobrial IM, Stewart AK. ASH evidence-based guidelines: what is the role of maintenance therapy in the treatment of multiple myeloma? *Hematology.* 2009:587-9.
28. Shahidi S, Memarzadeh M, Kamali M, Naini AE. Trend of indications for therapeutic plasma exchange at an Iranian university hospital. *Transfus Apher Sci.* 2011;44:119-22.
29. Rock GA, Herbert CA. Canadian Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Canada. *J Clin Apheresis.* 1992;7:47-8.
30. Korach JM, Bussel A, Gajdos P. The national survey of plasma exchange and therapeutic apheresis in France. *Transfus Sci* 1995;16:363-70.
31. Carbajal-Ramírez A, Castañón-González JA, Talavera JO, De la Torre-Nieto ML, León-Gutiérrez MA. Plasmaféresis en el síndrome de Guillain-Barre. *Gac Med Mex.* 2002;138(6):527-31.
32. Korinthenberg R, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barré syndrome: a multicentre study. *Archives of Disease in Childhood.* 1996;74:281-7.
33. Osterman PO, Lundemo G, Pirskanen R, Fagius J, Pihlstedt P, Sidén A, et al. Beneficial effects of plasma Exchange in acute inflammatory polyradiculopathy. *Lancet.* 1984;2:1296-9.
34. Mckahann GM, Griffin JW, Cornblath DR, and the Guillain Barre Syndrome Study Group. Plasmapheresis and Guillain Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol.* 1988;23:347-53.

35. Fernández-Ortega JF, de Rojas-Román JP, Núñez-Castain MJ, Miralles-Martin E, Bravo-Utrera M. Síndrome de Guillain-Barre en Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Neurol. 2001; 33(4): 318-24.
36. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linevberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice- evidence based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apheresis. 2010; 25: 83- 177.
37. Alfonso-Valdés ME. Sustitutos de la sangre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2001; 17: 90-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200002&lng=es
38. Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and &or saline replacement during plasma exchange. Transfusion. 1984; 24: 256-9.
39. Mielke CH, Mielke MR. Technical and therapeutic applications of plasma exchange. Prog Clin Biol Res. 1981; 65: 123-45.
40. Reimann PM, Mason PD. Review articles. Plasmapheresis: technique and complications. Intensive Care Med. 1990; 16: 3-10.
41. Medina-Macías ML, Béjar-Ramírez YL, Lordméndez-Jácome D. Aféresis terapéutica en pediatría. Recambio plasmático terapéutico. Citaféresis. Rev Mex Med Tran. 2008; 1(1): 23-30.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2012.

Dra. *Norma Fernández-Delgado*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>