

11218
5

Universidad Nacional Autónoma de México

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

**Plasmaféresis terapéutica. Experiencia de siete años en el
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán**

T E S I S

Que para obtener el Título de

Especialista en Hematología

P r e s e n t a

Dr. Alejandro Lazo Langner

Asesor: Dr. Sergio A. Sánchez Guerrero

México,D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

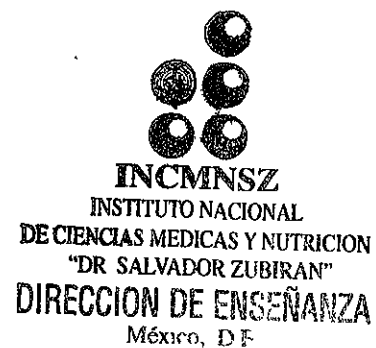
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

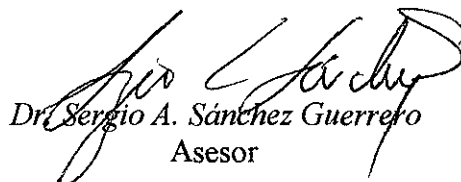
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Plasmaféresis terapéutica. Experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutrición Salvador Zubirán.


Dr. Luis E. Escanga Domínguez
Subdirector de Enseñanza




Dr. J. Xavier López Karpovitch
Profesor Titular del Curso


Dr. Sergio A. Sánchez Guerrero
Asesor


Dr. Alejandro Razo Langner
Alumno

A mis padres

A mi hermano

A mis maestros

A mis pacientes

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro Lazo
Langner

FECHA: 13 sep 2002

FIRMA: 

Contenido

- I **Introducción**
 - a Aspectos Históricos
 - b Aspectos Clínicos
 - b 1 Generalidades
 - b 2 Miastenia Gravis
 - b 3 Polirradiculopatías Desmielinizantes
 - b 4 Púrpura Trombocitopénica Trombótica
 - c Aspectos Técnicos
 - c 1. Aspectos Técnicos Generales
 - c.2 Aspectos Técnicos Específicos.

- II **Objetivos**
 - a Objetivo General
 - b. Objetivos Específicos

- III **Justificación**

- IV **Material y Métodos**

- V **Resultados**
 - a Anemias Hemolíticas Microangiopáticas
 - b. Miastenia Gravis
 - c Polirradiculoneuropatías
 - d Misceláneos
 - e. Complicaciones

- VI. **Discusión**

- VII **Conclusiones**

- Bibliografía**

I. Introducción

a. Aspectos Históricos

La aféresis se define como un proceso en el cual la sangre es removida de un sujeto y separada en sus componentes, permitiendo habitualmente que un componente deseado sea retenido mientras que el resto se regrese al sujeto¹

Existen diversos tipos de procedimientos de aféresis dependiendo del componente que se desee remover. La plasmaféresis (remoción del plasma) se realizó en los Estados Unidos por primera vez en 1914 durante las investigaciones para el desarrollo del riñón artificial. Durante la segunda guerra mundial, Cohn y cols. desarrollaron un método para preparar proteínas plasmáticas de forma que se pudieran almacenar y utilizar posteriormente en el tratamiento de pacientes en estado de choque. Este método inicial se basaba en la sedimentación de los componentes celulares de la sangre con la posterior extracción del plasma. Posteriormente, el mismo grupo desarrolló una centrífuga con un sello aséptico rotatorio para la separación en línea del plasma y los eritrocitos. El sistema de Cohn era efectivo pero su costo impedía su aplicación a gran escala. Sin embargo, sus principios fueron adaptados en otras centrífugas estándar y con la aparición de los sistemas de bolsas plásticas cerradas la plasmaféresis manual se volvió posible².

En este procedimiento la flebotomía inicial es igual que la usada para donación sanguínea pero se emplea una solución salina para mantener la vena permeable mientras los eritrocitos son separados del plasma en una centrífuga externa. Los eritrocitos autólogos son reinfundidos junto con solución salina para reemplazar el plasma extraído y el proceso puede repetirse inmediatamente si se desea. Este procedimiento se convirtió en la mayor fuente de obtención de plasma para su posterior fraccionamiento hasta el inicio de la década de los ochenta².

El advenimiento de los separadores celulares “en línea” fue un importante avance en el campo de la aféresis. El fraccionador de Cohn fue desarrollado en los 50 pero no fue utilizado para aféresis terapéutica. Posteriormente, Latham modificó el prototipo de Cohn y lo usó inicialmente para la separación y el procesamiento de componentes. Su primera aplicación clínica fue en plaquetoféresis. A principios de la década de los 70, el modelo 30 de Haemonetics fue el primer separador en ofrecer una vía sanguínea totalmente desechable. Aunque debido al volumen de la cámara empleada esta máquina tenía riesgo de producir hipovolemia, era fácil de instalar y eficiente en cambios de volúmenes pequeños²

Por la misma época el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y la corporación IBM colaboraron para producir la primera centrífuga de flujo continuo, la NCI-IBM 2990. Esta máquina se usó por primera vez para obtener granulocitos para transfusión. Posteriormente se desarrollaron otros modelos y los separadores automáticos fueron rápidamente adoptados para usos clínicos¹

La era de la plasmaféresis terapéutica o recambio plasmático terapéutico se inició en 1959 cuando Skoog y Adams reportaron la eficacia de la plasmaféresis manual en un paciente con macroglobulinemia de Waldenstrom. A este informe inicial siguieron otros y en 1963 Solomon y Fahey publicaron una serie de diez pacientes en el que el procedimiento era idéntico al utilizado con los donadores pero se repetía un mayor número de veces. Estos trabajos demostraron que la plasmaféresis reducía los niveles de macroglobulina pero, más importantemente, la viscosidad del suero²

Posteriormente, en 1968 se informó el primer caso de enfermedad hemolítica del recién nacido tratado con plasmaféresis de la madre y publicaciones subsiguientes mostraron que este procedimiento era efectivo en mejorar el pronóstico de los embarazos. Sin embargo, con la utilización de transfusiones intrauterinas guiadas por ultrasonido, el

uso de plasmaféresis en estas pacientes disminuyó. Aparte de la cuestión de la eficacia, estos estudios iniciales demostraron que se podía tolerar la remoción intensiva de plasma y esta podía lograr algunas veces una reducción en los niveles de anticuerpos circulantes. Estas observaciones junto con el desarrollo de los separadores automáticos llevaron a la realización de estudios en otras enfermedades mediadas por anticuerpos²

La enfermedad obvia para intentar el uso de plasmaféresis terapéutica era el lupus eritematoso sistémico. Múltiples informes iniciales mostraron alguna eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, estudios posteriores comparativos controlados no mostraron evidencia de que la plasmaféresis supusiera alguna ventaja cuando se comparó con otros tratamientos. Esto puso de manifiesto la necesidad de realizar estudios controlados apropiadamente para evaluar la eficacia de la plasmaféresis en enfermedades complejas en las que se administran otras terapias simultáneas²

Dentro de las enfermedades mediadas inmunológicamente que se estudiaron posteriormente se incluyeron el síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barré y la púrpura trombocitopénica trombótica. La evidencia de la efectividad del procedimiento en éstas y otras indicaciones fue surgiendo paulatinamente y actualmente existen diversas indicaciones para el uso de plasmaféresis terapéutica. A continuación se revisan algunos aspectos clínicos e indicaciones.

b. Aspectos Clínicos

b.1. Generalidades

Las enfermedades para las cuales la aféresis terapéutica ha sido empleada son difíciles de evaluar en términos de su respuesta a cualquier tratamiento. Su diagnóstico se

basa parcial o totalmente en un grupo de criterios mas que en una prueba diagnóstica específica o un hallazgo patognomónico. Su curso es variable e impredecible y la actividad de la enfermedad o su respuesta terapéutica se evalúan generalmente de forma subjetiva. Debido al amplio espectro de la historia natural de la mayoría de las enfermedades para las cuales se usa la plasmaféresis terapéutica, así como a la variabilidad de la respuesta de los pacientes a una intervención, se necesitan estudios cuidadosamente diseñados y adecuadamente controlados para poder evaluar la efectividad de la plasmaféresis en aquellos pacientes que la reciben³.

Existen varios métodos para la selección de controles, incluyendo controles de la literatura, históricos, concurrentes no aleatorizados y concurrentes aleatorizados. La aleatorización solamente puede ser usada de forma prospectiva y en un modelo experimental y refleja la asignación al azar de un paciente a un grupo determinado de tratamiento. Cuando se realizan estudios no aleatorizados, se incluye un sesgo en la asignación de los pacientes a un determinado grupo de tratamiento, derivado de la gravedad del padecimiento y la necesidad del uso de plasmaféresis o bien, de la decisión del médico encargado. Para establecer una relación causal entre el uso de plasmaféresis terapéutica y una mejoría clínica, los autores de un estudio deben descartar el efecto de la confusión o el sesgo como explicaciones alternas para la asociación observada. Los estudios clínicos aleatorizados pueden eliminar estos problemas³.

Basado en estos principios, el Comité de Aplicaciones Clínicas de la Sociedad Americana de Aféresis (American Society for Apheresis o ASFA, por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (American Association of Blood Banks o AABB, por sus siglas en inglés) distinguen cuatro categorías de enfermedades en las cuales está indicada la plasmaféresis terapéutica. Las indicaciones categoría I son aquellas en las

que el beneficio de la plasmaféresis está demostrado por estudios clínicos aleatorizados o está apoyada por una amplia base de experiencia publicada (en el caso de las enfermedades no evaluables de forma aleatorizada) En las indicaciones categoría II el beneficio es apoyado por estudios observacionales controlados y series de casos En estas indicaciones se considera la plasmaféresis como un tratamiento adyuvante de otro. Las indicaciones categoría III son aquellas en las que el beneficio es controvertido y la evidencia deriva de informes y series de casos o estudios controlados con resultados contradictorios En estos casos la plasmaféresis terapéutica puede ser usada de forma razonable en aquellos pacientes que no respondan a tratamientos convencionales Las indicaciones categoría IV son enfermedades para las cuales los estudios controlados no han mostrado beneficio o en informes anecdóticos la plasmaféresis ha sido de poca utilidad^{3,4} De acuerdo a la evidencia publicada, el cuadro 1 muestra las indicaciones de plasmaféresis terapéutica de acuerdo con las categorías de la ASFA/AABB

Cuadro 1 Indicaciones de plasmaféresis terapéutica de acuerdo con las categorías de la ASFA/AABB

Categoría I	
Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
Púrpura trombocitopénica trombótica	Miastenia Gravis
Púrpura post transfusional	Polineuropatía desmielinizante con IgG/IgA
Categoría II	
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Polineuropatía con IgM(± Waldenstrom)
Hipercolesterolemia familiar	Crioglobulinemia con polineuropatía
Crioglobulinemia	Transplante de médula ósea ABO incompatible (receptor)
Inhibidores de factores de coagulación	Mieloma/paraproteínas/hiperviscosidad
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Mieloma múltiple/insuficiencia renal aguda
Enfermedad desmielinizante inflamatoria aguda del sistema nervioso central	PANDAS
Corea de Sydenham	

Categoría III	
Síndrome hemolítico urémico	Anemia aplásica/aplasia pura de serie roja
Presensibilización en trasplante renal	Enfermedad hemolítica del recién nacido
Glomeruloesclerosis focal recurrente	Alloinmunización y refractariedad plaquetarias
Rechazo de trasplante cardiaco	Esclerosis múltiple (recurrente y progresiva)
Falla hepática aguda	Síndromes neurológicos paraneoplásicos
Envenenamientos por sobredosis	Mieloma múltiple con polineuropatía
Fenómeno de Raynaud	Síndrome de POEMS
Vasculitis	Polimiositis o dermatomiositis
Anemia hemolítica autoinmune	Miositis por cuerpos de inclusión
Escleroderma/esclerosis sistémica progresiva	Encefalitis de Rasmussen
Lupus eritematoso sistémico	Síndrome del "hombre tieso"
Categoría IV	
Rechazo de trasplante renal	
Artritis reumatoide	
Amiloidosis sistémica	

Modificado de referencia 4

Las indicaciones habitualmente consideradas para plasmaféresis terapéutica son las incluidas en la categoría I. De éstas, las más frecuentes son miastenia gravis, púrpura trombocitopénica trombótica y las polirradiculoneuropatías desmielinizantes. A continuación haremos algunas consideraciones sobre estas patologías

b.2. Miastenia Gravis

La miastenia gravis es la alteración de la transmisión neuromuscular más común. Se caracteriza por grados variables de debilidad en los grupos de músculos voluntarios. Las manifestaciones clínicas pueden limitarse a anomalías de los movimientos de los músculos extraoculares (miastenia ocular) o ser generalizada. Ocurre en todas las décadas de la vida y la relación hombre.mujer varía de acuerdo al grupo de edad, siendo mayor en mujeres jóvenes y niñas que en hombres jóvenes y niños⁵

La miastenia gravis es una alteración autoinmune y hasta el 80% de los pacientes cursan con patología tímica concomitante, un 10-15% de los pacientes tienen timomas^{2,5} y predomina en hombres mayores de 40 años. La alteración principal en esta enfermedad es una disminución en los receptores de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

resultado de la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra estos receptores. Estos anticuerpos son habitualmente policlonales y pueden incrementar el recambio de los receptores, bloquear la unión de la acetilcolina a los receptores o producir lisis del receptor mediada por complemento⁵

El tratamiento de la miastenia gravis tiene dos objetivos principales: aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la placa neuromuscular y suprimir el proceso autoinmune. Por eso los fármacos habitualmente utilizados son inhibidores de la acetilcolinesterasa e inmunosupresores. Estos últimos son efectivos en producir mejorías clínicas lentas en la mayoría de los pacientes. La timectomía quirúrgica ha sido la terapia habitual durante los últimos 25 años, aunque no se sabe exactamente por qué funciona. También se ha usado inmunoglobulina humana intravenosa en dosis de 0.4 g/kg de peso por día durante 5 días. Se ha observado mejoría hasta en el 70% de los pacientes. Su mecanismo de acción no se conoce⁵.

La primera descripción del uso de recambio plasmático en esta enfermedad se publicó en 1976 por Pinching y cols. Posteriormente Dau, Behan y otros autores informaron series mayores de casos tratados exitosamente con plasmaféresis terapéutica. En 1997 se publicó un estudio aleatorizado comparando plasmaféresis con inmunoglobulina intravenosa⁶. El brazo de plasmaféresis consistió de 3 recambios de 1.5 volúmenes plasmáticos en los días 1, 3 y 5. El brazo de inmunoglobulina comparó dos regímenes con dosis de 0.4g/kg/día por 3 o 5 días. De 87 pacientes incluidos, 41 fueron asignados al grupo de plasmaféresis, y 23 a cada uno de los grupos de inmunoglobulina. La mediana del tiempo de respuesta fue de 9 días en el grupo de plasmaféresis y de 15 días en el grupo de inmunoglobulina (p=0.14). Debido al diseño del estudio no se pudo demostrar una ventaja clara de la plasmaféresis sobre la inmunoglobulina. A pesar de esto, el

beneficio del uso de plasmaféresis en pacientes con miastenia gravis es claro y ha sido demostrado en numerosos trabajos. Sin embargo, este procedimiento no está recomendado en todos los pacientes. Generalmente se reserva para aquellos con enfermedad más grave, habitualmente con involucro bulbar y para aquellos que no han respondido o tolerado otros tratamientos. La plasmaféresis puede ser parte del tratamiento inicial en los pacientes con parálisis respiratoria, trastornos de la deglución o pérdida de la locomoción. También puede ser apropiada en pacientes que presentan crisis miasténicas o respuestas parciales a otros tratamientos. Un curso breve de plasmaféresis puede ser útil en pacientes que vayan a ser sometidos a timectomía u otra cirugía, puesto que optimiza la función muscular⁷

b.3. Polirradiculoneuropatías Desmielinizantes

Las polirradiculoneuropatías desmielinizantes (PND) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen características similares y que pueden diferenciarse en dos grupos principales de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad.

La PND aguda, también conocida como síndrome de Guillain-Barré, es la forma más frecuente de parálisis en la clínica con una incidencia aproximada de 2 casos por cada 100,000 personas. Hasta una cuarta parte de los pacientes puede requerir ventilación asistida y hasta un 5% puede morir por complicaciones de la enfermedad.

El hallazgo patológico más importante es un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean los vasos endoneurales y aparentemente causan desmielinización adyacente. Existe evidencia de que esta enfermedad es el resultado de un proceso autoinmune que produce anticuerpos dirigidos contra la mielina en las vainas de los nervios. Se han descrito anticuerpos contra diversos antígenos derivados de la mielina y

recientemente se ha demostrado el desarrollo de anticuerpos contra el gangliósido GM1, después de una infección con la bacteria *Campylobacter jejuni*. Estos y otros hallazgos apuntan a una posible relación causal entre algún agente infeccioso y el desarrollo de la enfermedad, posiblemente por medio de un mecanismo de mimetismo molecular^{5,7}

Los postulados teóricos anteriores llevan a pensar que la modificación de la respuesta inmune es el tratamiento lógico para esta enfermedad. Sin embargo, el hecho de que la recuperación espontánea es la regla en esta enfermedad, el principal reto del tratamiento es proveer adecuadas medidas de soporte. Los corticoesteroides no son benéficos en el tratamiento de esta enfermedad y más aún, pueden impedir la recuperación cuando se dan como monoterapia y pueden bloquear el efecto benéfico de la plasmaféresis⁵.

La primera modalidad de tratamiento eficaz para el tratamiento de esta enfermedad fue la plasmaféresis. El primer caso exitoso fue publicado en 1950 y a éste siguieron varias series pequeñas. Estos trabajos condujeron a la realización de dos grandes estudios multicéntricos aleatorizados. El trabajo del Grupo de Estudio del Síndrome de Guillain-Barré incluyó 245 pacientes y mostró beneficio significativo en el grupo que recibió la plasmaféresis. Este estudio también mostró que aquellos pacientes que requieren de ventilación mecánica varios días antes al tratamiento, es poco probable que se beneficien del mismo. También indicó que el recambio plasmático no debe terminarse si el paciente progresa hacia ventilación mecánica una vez iniciado el tratamiento⁸

El segundo estudio es el del Grupo Cooperativo Francés sobre Recambio Plasmático en el Síndrome de Guillain-Barré. Este estudio incluyó 220 pacientes y mostró los mismos resultados. También mostró que no hay diferencia si se emplea plasma fresco congelado o soluciones coloides convencionales⁹

Aunque inicialmente algunos estudios mostraron que el uso de inmunoglobulina intravenosa es benéfico en estos pacientes, se consideró que la tasa de recaídas era muy alta. Sin embargo, un estudio reciente mostró que ambos tratamientos son equivalentes en lo que respecta a la mejoría de la discapacidad a las 4 semanas y al tiempo medio necesario para caminar sin ayuda¹⁰.

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades que aunque clínicamente son muy similares al síndrome de Guillain-Barré, la cronicidad del padecimiento y el hecho de que respondan a esteroides, las diferencian de éste. Por esto se les ha llamado por diversos nombres y actualmente se conocen como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Su etiología es desconocida pero dadas las similitudes con las formas agudas todo apunta a un mecanismo autoinmune, sin embargo, esto todavía no ha sido bien establecido.

Se ha sabido por muchos años que estos pacientes responden a prednisona y otros corticoesteroides. Casi el 90% de los pacientes mejoran en los primeros tres meses después del inicio del tratamiento. En aquellos pacientes que no responden se puede intentar el uso de otros agentes inmunosupresores. La razón inicial para intentar el tratamiento con recambio plasmático es el hecho de la demostración de un factor transferible en los modelos experimentales y su similitud con el síndrome de Guillain-Barré. En 1986 se publicó un estudio en 29 pacientes en que el grupo que fue sometido a plasmaféresis mejoró notablemente comparado con los controles. Actualmente se recomienda la plasmaféresis como terapia inicial en pacientes con PND crónica que no pueden caminar y como terapia alternativa en aquellos que no pueden ser retirados del esteroide^{5,7}.

b.4. Púrpura Trombocitopénica Trombótica

La primera descripción de esta alteración fue hecha por Moschcowitz en 1924 en una paciente de 16 años con fiebre, anemia, disfunción renal, alteraciones del sistema nervioso central e insuficiencia cardiaca. Posteriores descripciones confirmaron que los pacientes con esta alteración tenían una tasa de mortalidad superior al 90%. La péntada diagnóstica se compone de trombocitopenia, anemia hemolítica con esquistocitosis, alteraciones neurológicas, fiebre y disfunción renal¹¹

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad descrita inicialmente en niños que consiste en trombocitopenia, anemia hemolítica y falla renal. En los niños existen dos tipos principales: SHU asociado a diarrea y el no asociado a diarrea¹². Las similitudes entre estos casos y los casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en los adultos fueron evidentes y la distinción no estuvo clara desde el principio. Parece que ambas entidades pertenecen a un grupo de síndromes denominados “microangiopatías trombóticas”, un término acuñado en 1952 para describir más apropiadamente los hallazgos histopatológicos. La sintomatología predominante, que refleja la distribución de las lesiones microvasculares que producen daño en el órgano involucrado, es la que da a los diversos síndromes sus nombres: PTT (sistema nervioso central), SHU (riñón) y elevación de enzimas hepáticas en el síndrome de HELLP asociado al embarazo¹¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, parece existir una relación entre los síndromes hemolíticos microangiopáticos y una agregación plaquetaria excesiva en puntos de mayor estrés de fluidos en la circulación¹¹. Esto parece ser el resultado de una combinación de agentes agregantes plaquetarios en la circulación y daño de las células

endoteliales En estudios inmunohistoquímicos de los microtrombos en pacientes con PTT se ha demostrado la presencia de abundante factor de von Willebrand (FvW) con poco fibrinógeno o fibrina Los estudios hechos en plasma de pacientes durante episodios aislados de PTT han mostrado frecuentemente la presencia de multímeros de FvW inusualmente grandes (ULvWF)¹⁶ o ausencia de las formas más grandes de FvW. Estas observaciones sugieren que la PTT puede ser el resultado de una liberación excesiva de multímeros ULvWF de las células endoteliales o de una deficiencia adquirida de la proteasa que fracciona el FvW Los multímeros ULvWF pueden encontrarse en el plasma durante el episodio de PTT, pero conforme este progresa y la trombocitopenia empeora, desaparecen Presumiblemente estos multímeros se fijan a las plaquetas durante la agregación intravascular. Estos agregados ocluyen la microcirculación lo que produce las manifestaciones típicas de estas enfermedades Investigaciones recientes han confirmado que existe muy poca actividad de la proteasa de FvW durante el episodio agudo de PTT¹⁷. Es posible que un autoanticuerpo inhibidor de esta proteasa sea el responsable de la disminución de su actividad¹⁸ La PTT se ha asociado con algunos fármacos como ticlopidina, ciclosporina A y tacrolimus y con infecciones por VIH y *E. coli* O157:H7^{11, 19}

Una sustancia en el plasma normal reduce el tamaño de los multímeros ULvWF Sin embargo, esta sustancia, que puede ser una reductasa de enlaces disulfuro, puede ser sobrepasada por el gran número de multímeros liberados de las células endoteliales dañadas Así, estos multímeros siguen circulando y produciendo agregación Por esto, el recambio plasmático es el tratamiento de elección en PTT Antes de que se reconociera este hecho la mortalidad era mayor al 95%. En la década de los ochenta se informó la rápida respuesta al recambio plasmático y la mortalidad descendió al 15% Se pueden utilizar infusiones de plasma mientras se hacen los preparativos para realizar la plasmaféresis pero

se recomienda la plasmaféresis por ser superior a la infusión de plasma según los resultados del estudio realizado por el Grupo Canadiense para el Estudio de la Aféresis. Dada la evidencia acumulada, se acepta generalmente que el recambio plasmático, ya sea con plasma fresco congelado o con plasma crioempobrecido, debe iniciarse tan pronto como sea posible^{11,13}. Se han intentado otras terapias. Los glucocorticoides son útiles en el tratamiento de la PTT y generalmente son recomendados, necesitando en ocasiones dosis muy altas. Los antiagregantes plaquetarios son motivo de controversia y no se ha probado que den un beneficio adicional además de que pueden empeorar el sangrado^{13, 28}. En aquellos pacientes que no responden se han intentado otras modalidades terapéuticas como vincristina, esplenectomía, ciclosporina A e inmunoadsorción con columnas de proteína A del estafilococo. De éstas, la más efectiva probablemente sea la esplenectomía^{13, 29}. Se debe evitar el uso de transfusiones de plaquetas, ya que se ha demostrado que esta maniobra es dañina³⁰.

c. Aspectos Técnicos

c.1. Aspectos Técnicos Generales

Los lineamientos de la ASFA para la organización de instalaciones para la realización de plasmaféresis establecen que cada instalación debe ser dirigida por un médico que debe estar entrenado en la evaluación, tratamiento y manejo de las complicaciones en los pacientes que van a ser sometidos a este procedimiento. El personal paramédico debe estar igualmente entrenado en la realización de estos procedimientos sin necesidad de supervisión inmediata. Los procedimientos de aféresis deben realizarse en un ambiente seguro para los pacientes y empleados y en el cual debe existir apoyo para

manejar un efecto adverso potencial. Debe existir un manual de procedimientos y se deben realizar registros de cada procedimiento efectuado

La plasmaféresis es el procedimiento de aféresis terapéutica realizado con más frecuencia. Sus efectos sobre la composición de la sangre pueden ser predichos con una exactitud razonable sobre la base de principios matemáticos operativos. A continuación revisamos algunos de éstos⁴

Estimación de los volúmenes del compartimento vascular. El volumen sanguíneo total en adultos de constitución mesomórfica puede estimarse en 65 mL/kg en mujeres y 70 mL/kg en hombres. Sin embargo, este método puede sobre o subestimar el volumen sanguíneo en pacientes delgados, obesos o musculosos. Por esta razón se ha diseñado una regla con base en el peso y talla del paciente y se aplicó en un nomograma a partir del cual se puede estimar el plasma y el volumen eritrocitario si se conoce el hematócrito. Los cálculos de volumen sanguíneo también pueden ser afectados por policitemia, paraproteínas o deshidratación⁴.

Eficiencia de recambio El recambio plasmático y eritrocitario se vuelven menos eficientes conforme el procedimiento progresa. La razón de esto es que una proporción progresivamente en aumento del material removido es el medio de remplazo infundido previamente. El análisis matemático predice que bajo tales condiciones la concentración de un constituyente sanguíneo determinado disminuirá de forma asintótica, de forma tal que el nivel de una sustancia ausente en el medio de remplazo disminuirá aproximadamente un 65% cuando un volumen plasmático se haya recambiado. De forma similar, la concentración de una sustancia ausente en el plasma del paciente se elevará a aproximadamente un 65% de la concentración en el medio de remplazo. Para la remoción de IgG, de la cual aproximadamente la mitad es extravascular, la mayoría de los

especialistas aconsejan el recambio de 1 a 1.5 volúmenes plasmáticos con una espera de uno a dos días para que el equilibrio con el material extravascular incremente la concentración de IgG, antes de continuar con más procedimientos⁴.

Elección del medio de remplazo. La fórmula estándar de remplazo para el recambio plasmático terapéutico es la albúmina humana al 5%, aunque se ha informado la sustitución del 25 al 50% del volumen removido con solución salina. La albúmina se prefiere a otros coloides porque está pasteurizada, se puede administrar independientemente del grupo sanguíneo y no necesita descongelarse ni otra preparación. Las excepciones para usar albúmina son la púrpura trombocitopénica, en donde la evidencia de la superioridad del plasma es abundante, y en aquellos pacientes con una diátesis hemorrágica previa que podrían no tolerar la deficiencia temporal de factores de coagulación. También hay algunos informes de la utilización de hidroxietilalmidón con buenos resultados⁴.

Curso del tratamiento. El resultado esperado de una serie de recambios plasmáticos habitualmente es dependiente de la diferencia en la vida media entre la IgG y la mayoría de los otros constituyentes del plasma. Con los cambios repetidos hay un progresivo descenso de IgG que es muy selectivo ya que la IgG es sintetizada de forma mucho más lenta que las otras proteínas del plasma que no son remplazadas⁴.

Modelación de los efectos del recambio plasmático Los efectos de un recambio plasmático terapéutico dependen del volumen plasmático removido relacionado con el volumen plasmático del paciente, la distribución de la sustancia por remover entre los compartimentos intra y extravascular y la rapidez con la que dicha sustancia se equilibra entre ambos compartimentos. De esto se deriva un modelo que asume que una sustancia sintetizada *de novo* entra preferiblemente al espacio intravascular. Este modelo toma en cuenta a las proteínas que entran al circuito linfático después de ser sintetizadas, como las

inmunoglobulinas, asumiendo que entran rápidamente en equilibrio con el espacio intravascular. En otras palabras, la síntesis de una determinada proteína plasmática se lleva a cabo a una velocidad llamada tasa sintética (S), que es igual a la tasa catabólica fraccional (FCR), esto es, la tasa de degradación y/o excreción de la proteína. Dado que S y FCR afectan de forma preferencial la masa intravascular de la proteína y están balanceados, la masa intravascular está en un estado estable, en equilibrio con la proporción de la proteína que reside en el compartimento extravascular¹⁴.

Los modelos matemáticos usados para predecir el resultado de un recambio plasmático terapéutico asumen fundamentalmente que el volumen plasmático intravascular representa un compartimento cerrado, de forma que la masa intravascular de la sustancia a remover está aislada del compartimento extravascular. En términos funcionales esto asume que la remoción de una sustancia por medio de recambio plasmático es rápida y eficiente y que no será afectada por la transferencia de la sustancia entre ambos compartimentos. También supone que el estado estable entre S y FCR no se altera durante el procedimiento¹⁴.

Tipos de procesos Existen dos tipos principales de procesos de recambio: los de flujo continuo y los de flujo discontinuo. Esto depende en parte del equipo disponible y la experiencia de los operadores. Se pueden elaborar modelos matemáticos para predecir la desaparición del componente plasmático deseado tomando en cuenta las diferencias fundamentales de ambos tipos de procedimientos. En el modelo de flujo continuo la sustancia de remplazo se mezcla con el plasma remanente en el espacio intravascular. Sin embargo, tomando en cuenta los aspectos teóricos antes mencionados, con estos modelos se puede predecir la tasa de eliminación del soluto deseado que es de aproximadamente 55% después del recambio de 1.5 volúmenes plasmáticos. En términos de eficacia ambos métodos son muy similares para sustancias con un equilibrio completo, no así para

compuestos de bajo peso molecular que son difusibles o sujetos a una activa regulación homeostática en el plasma¹⁴.

c.2. Aspectos Técnicos Específicos

Myastenia Gravis. Los pacientes con afección grave que van a ser sometidos a timectomía pueden ser tratados con un recambio de 1 25 volúmenes plasmáticos en días alternos por 5 a 6 recambios in un intento por disminuir los títulos séricos de anticuerpos en aproximadamente un 85% Las exacerbaciones leves en pacientes bajo un régimen farmacológico estable pueden manejarse con cursos más cortos de 2-3 recambios de 1 a 1 5 volúmenes plasmáticos conforme se requiera. Algunos pacientes pueden ser manejados con regímenes altamente individualizados que consistan de 1-4 recambios de 1-1.5 volúmenes plasmáticos por mes hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria estable Habitualmente los pacientes también reciben terapia inmunosupresora concomitante La solución de reposición es albúmina humana al 5% en solución salina al 0 9%, combinado con cristaloides El plasma no se usa a menos que se requiera para corregir una deficiencia de factores de coagulación⁵.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes El recambio plasmático debe instituirse en los primeros 14 días después del inicio de los síntomas neuropáticos. El curso típico de tratamiento para pacientes con afección grave consiste en un intercambio de 250 mL de plasma por kg de peso corporal en 8 a 13 días Esto se divide habitualmente en 5-6 procedimientos La solución de reposición debe ser albúmina humana al 5% en solución salina al 0 9%. El plasma fresco congelado no se usa de forma rutinaria Los cursos más cortos pueden ser benéficos para pacientes con afección leve Se puede administrar inmunoglobulina intravenosa a los pacientes gravemente afectados en una dosis de 0 4 g/kg

por día por 5 días. Hasta ahora no hay estudios aleatorizados que incluyan pacientes con afección leve. Además los resultados positivos solamente se han reportado con el uso de Sandoglobulina y Gammagard y no se sabe si todos los productos dan resultado en pacientes con PNP agudas. Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con inmunoglobulina o plasmaféresis pueden recaer en una mediana de 16-21 días después del tratamiento. El hecho de completar la plasmaféresis antes de que la fase activa de la enfermedad haya pasado puede contribuir a la recaída, por tanto, es preferible no completar el curso de plasmaféresis en menos de 10 a 14 días. Esta es una indicación categoría I de la ASFA/AABB para plasmaféresis⁵.

Púrpura trombocitopénica trombótica La plasmaféresis debe iniciarse tan pronto como sea posible una vez que se sospecha el diagnóstico. El tratamiento debe realizarse diariamente hasta que la cuenta plaquetaria sea mayor a 150,000/ μ L según la AABB o 100,000/ μ L según la ASFA, la DHL se aproxime a valores normales, la hemoglobina empiece a subir y se resuelvan los síntomas neurológicos. Habitualmente se cambia un volumen plasmático (40 mL/kg), pero se han usado volúmenes mayores (hasta 140 mL/kg) en pacientes que no responden o que se deterioran aún bajo tratamiento. El protocolo del Johns Hopkins University Hospital contempla la infusión de 65 a 140 mL/kg diariamente¹⁵. Los pacientes que no toleran un solo recambio de gran volumen a causa de la cantidad de citrato infundida, pueden tolerar el tratamiento si se realiza dos veces al día. Una vez que se documenta la recuperación no está claro si los pacientes deben ser sometidos a reducción paulatina de la plasmaféresis. La prolongación del intervalo entre los recambios o la reducción del volumen recambiado puede permitir evaluar si la respuesta va a ser duradera. En caso de recaída la plasmaféresis se debe reiniciar de forma urgente y frecuentemente el tiempo para observar una nueva respuesta es mayor que el inicial. Esto argumenta a favor

del uso de un régimen de reducción paulatina. Una vez recuperados, hasta un tercio de los pacientes recaerán en los próximos 4 a 6 meses. La detección de ULvWF multímeros puede predecir adecuadamente una recaída⁵

II. Objetivo

a. Objetivo General

Conocer los resultados de los procedimientos de recambio plasmático terapéutico realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre julio de 1993 y abril del 2000.

b. Objetivos Específicos

- b 1 Conocer el número de procedimientos realizados en el periodo de tiempo señalado.
- b 2 Conocer las indicaciones de los procedimientos y su concordancia con las categorías de la ASFA/AABB
- b.3. Conocer las características demográficas de los pacientes en los diversos grupos.
- b.4 Conocer los resultados de los procedimientos realizados en cuanto a su eficacia y efectividad
- b 5. Conocer las complicaciones asociadas a los procedimientos y su prevalencia

III. Justificación

Conocer los resultados de los procedimientos de plasmaféresis terapéutica realizados en nuestro Instituto es necesario para poder establecer la adecuación de las indicaciones y para conocer la eficacia, eficiencia y seguridad con que son realizados. Esta información permitirá comparar nuestros resultados con los informados en otras instituciones y establecer, si es necesario, las medidas pertinentes para mejorar estos procedimientos a fin de optimizar los recursos existentes y garantizar la utilidad del procedimiento y la seguridad de los enfermos.

IV. Material y Métodos

Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes de cada procedimiento y los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a plasmaféresis terapéutica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre julio de 1993 y agosto del 2000. Se dividieron los pacientes según la indicación del procedimiento en cuatro categorías: anemias hemolíticas microangiopáticas, miastenia gravis, polirradiculoneuropatías y misceláneos. De cada categoría se capturaron las variables demográficas básicas (sexo y edad), el número de sesiones aplicadas a cada paciente, el volumen plasmático procesado en cada sesión, la solución de recambio utilizada, el resultado clínico del procedimiento y las complicaciones presentadas. Procedimiento se definió como la serie de recambios plasmáticos individuales empleados en un solo paciente. Sesión se definió como el proceso de recambio plasmático realizado en una ocasión.

Para cada grupo se analizaron características clínicas particulares de acuerdo a la patología. Para el grupo de anemias hemolíticas microangiopáticas se analizaron hematocrito inicial y final, cuenta plaquetaria inicial y final y cifras de deshidrogenasa láctica inicial y final. Para el grupo de miastenia gravis se analizó el estadio clínico de acuerdo con la clasificación de Osserman y la capacidad vital previa y posterior al procedimiento de plasmaféresis. Para el grupo de polirradiculoneuropatías se analizó exclusivamente el tipo de polirradiculoneuropatía presentada. Para el grupo de misceláneos únicamente se evaluó el diagnóstico.

Se consideró remisión completa de la enfermedad si se daban las siguientes condiciones: en el grupo de anemia hemolítica microangiopática incremento de cuenta plaquetaria por arriba de $100 \times 10^9 /L$ y disminución de la DHL por debajo de 250 UI. Para

el grupo de PNP se consideró remisión completa si el paciente pudo ser extubado y capaz de deambular. Para el grupo de miastenia gravis se consideró remisión completa con una mejoría en la capacidad vital en más del 50% de la basal, la suspensión del apoyo ventilatorio en los casos que lo requerían y una fuerza muscular 5/5. Se consideró respuesta parcial si se daban las siguientes condiciones en el grupo de anemia hemolítica microangiopática: un incremento de la cuenta plaquetaria por arriba de $50 \times 10^9 /L$ y disminución de la DHL por debajo de 500 UI, en el grupo de PNP se consideró la extubación del paciente o la mejoría en la fuerza muscular a 3-4/5, en el grupo de miastenia gravis se consideró remisión parcial si la capacidad vital mejoró más del 25% con respecto a la basal y la fuerza muscular mejoró a 3-4/5. Si estas condiciones no se presentaron se consideró como falta de respuesta. En el grupo de padecimientos misceláneos se valoró la respuesta de acuerdo a la indicación.

Los protocolos de plasmaféresis empleados fueron como sigue. En los pacientes con anemia hemolítica microangiopática se recambiaron 45 ml/kg diariamente por 3 días consecutivos. Posteriormente se revaloró a los pacientes y se decidió la continuación del tratamiento. La solución de reposición utilizada fue plasma fresco congelado o criosobrenadante en algunos casos. En los pacientes con miastenia gravis se recambiaron 30 ml/kg por día en días consecutivos durante tres días, evaluando posteriormente la respuesta y la necesidad de continuar con el tratamiento. En el grupo de pacientes con PNP se recambiaron 200-250 ml/kg en total divididos en 6 sesiones realizadas en días alternos evaluando posteriormente la respuesta. En estos últimos dos grupos se empleó albúmina humana al 5% como solución para recambio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los recambios plasmáticos se realizaron con una máquina de aféresis V50 de Haemonetics (Haemonetics Corp., Braintree, Mass) o con una máquina Fenwall CS-3000 plus (Baxter Healthcare Corp , Deerfield, IL)

El análisis estadístico se realizó utilizando medidas de tendencia central y para comparaciones entre grupos de resultados se utilizó la prueba de t pareada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. Resultados

Durante el periodo comprendido entre julio de 1993 y agosto del 2000 se realizaron un total de 87 procedimientos en 81 pacientes, lo que representó un total de 376 sesiones individuales de recambio plasmático. De los 87 procedimientos se excluyeron del análisis de resultados 5 por no contar con información completa.

Las características y los resultados obtenidos en todos los procedimientos de plasmaféresis terapéutica se muestran en el cuadro 2. La respuesta global (la suma de respuestas completas y respuestas parciales) fue como sigue en el grupo de anemia hemolítica microangiopática 65%, en el grupo de miastenia gravis 90%, en el grupo de polirradiculoneuropatías desmielinizantes 78% y en el grupo de padecimientos misceláneos 92%.

Cuadro 2. Características y resultados obtenidos en los procedimientos de plasmaféresis terapéutica

	Número de Pacientes	Número de Procedimientos	Respuesta completa No. (%) ¹	Respuesta parcial No. (%) ¹	Sin respuesta No. (%) ¹	Respuesta no evaluable	No. sesiones Promedio (rango)	VPP Promedio (rango)
Anemia hemolítica	21	23	8(35)	7(30)	8(35)	---	5.2 (1-13)	5.1 (0.9-11)
Miastenia Gravis	28	29	20(69)	6(21)	3(10)	---	3.9 (3-9)	3.1 (1.6-6.5)
Polirradiculoneuropatía	21	21	10(56)	4(22)	4(22)	3	5 (1-7)	3.9 (0.8-6.5)
Misceláneos	11	14	7(59)	4(33)	1(8)	2	2.6 (1-6)	2.3 (0.5-5)

¹ Los porcentajes están calculados de acuerdo al total de procedimientos en los que se pudo evaluar la respuesta.

De acuerdo a la indicación del procedimiento los resultados se detallan a continuación.

a. Anemias Hemolíticas Microangiopáticas.

Se realizaron 23 procedimientos en 21 pacientes, 14 mujeres (65%) y 7 hombres (35%). El total de sesiones fue de 120. La mediana de edad de este grupo fue de 36 años.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

con una oscilación de 20 a 77 años. La indicación del procedimiento fue púrpura trombocitopénica trombótica en 16 pacientes (76%), síndrome de HELLP en 3 casos (14%) y síndrome hemolítico urémico en 2 casos (10%) De los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica uno la presentó en asociación con lupus eritematoso generalizado y uno en asociación con lupus eritematoso generalizado y síndrome antifosfolípido secundario

La solución de reposición empleada fue plasma fresco congelado del mismo grupo sanguíneo en 15 procedimientos (65%), plasma fresco congelado no del mismo grupo en 5 procedimientos (22%), criosobrenadante en 2 procedimientos(9%) y plasma fresco congelado no del mismo grupo más criosobrenadante en 1 procedimiento (4%)

El número promedio de sesiones fue de 5.2 con una oscilación de 1 a 13. El promedio de volumen plasmático procesado fue de 5 l volúmenes plasmáticos (VP) con una oscilación de 0.9 a 11 VP. Las medianas de los parámetros hematológicos fueron como se detallan a continuación hemoglobina inicial 9.9 g/dL, hemoglobina final 9.1 g/dL, hematócrito inicial 28%, hematócrito final 27%, cuenta inicial de plaquetas 19,000/mm³, cuenta final de plaquetas 93,000/mm³, deshidrogenasa láctica inicial 970 U/dL y deshidrogenasa láctica final 260 U/dL. Existió diferencia estadísticamente significativa entre los valores iniciales y finales de plaquetas y de deshidrogenasa láctica ($p < 0.05$) No hubo diferencia entre los valores iniciales y finales de hemoglobina y hematocrito

De los 23 procedimientos efectuados en 21 pacientes, 8 procedimientos (34.8%) produjeron respuesta completa, 7 (30.4%) respuesta parcial y en 8 (34.8%) no se observó respuesta. En este grupo de pacientes hubo 6(26%) fallecimientos, dos de los cuales fueron en pacientes que habían presentado respuesta parcial y dos fueron antes de realizar el segundo recambio. Los dos pacientes en quienes se realizaron dos procedimientos

presentaron respuesta parcial con el primero y respuesta completa con el segundo. En ninguno de los tres procedimientos en los que se empleó criosobrenadante como solución de remplazo se obtuvo respuesta.

En cuanto a las complicaciones, del total de sesiones se presentó hipotensión arterial en 5(4.1%), urticaria en 3(2.5%), síntomas de hipocalcemia en 1(0.8%), problemas de bajo flujo en 1(0.8%), sepsis grave en 1(0.8%)y paro cardiorrespiratorio en 1(0.8%) en quien se había presentado previamente hipotensión y que falleció

b. Miastenia Gravis

Se realizaron 29 procedimientos en 28 pacientes. De éstos, 22 (79%) fueron mujeres y 6(21%) hombres. La mediana de edad de este grupo fue de 30 años con una oscilación de 19 a 75 años. El número total de sesiones fue de 114. En todos los procedimientos la solución de recambio fue albúmina humana al 5%. El número promedio de sesiones fue de 3.9 con una oscilación de 3 a 9. El promedio del volumen plasmático procesado fue 3.1 VP con una oscilación de 1.6 a 6.5 VP.

De los 28 pacientes, 11(39%) se encontraban en estadio IIA de Osserman, 9(32%) en estadio IIB, 5(18%) en estadio III y 3(11%) en estadio IV. El valor de la capacidad vital previa al procedimiento estuvo disponible en 17 pacientes y 6 pacientes requirieron intubación orotraqueal previa al procedimiento. El valor de la capacidad vital posterior al procedimiento estuvo disponible en 19 pacientes y 1 requirió intubación orotraqueal. La mediana de la capacidad vital previa al procedimiento fue de 41% del valor predicho y posterior al procedimiento fue de 72% del valor predicho. Esto fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

**TESIS CON
FALLA LE ORGEN**

Los 29 procedimientos fueron evaluables para respuesta. En 20(69%) se obtuvo respuesta completa, en 6(21%) respuesta parcial y en 3(10%) no se obtuvo respuesta. En una paciente se realizaron dos procedimientos por haber presentado recaída después del primero. En ambos procedimientos se obtuvo respuesta completa.

En el rubro de complicaciones, del total de sesiones se presentó hipotensión en 7(6.1%), problemas de flujo en 4(3.5%), hipoglucemia en 2(1.7%), apnea en 1(0.9%) e isquemia miocárdica en 1(0.9%). Entre los pacientes que presentaron hipotensión en uno se asoció con hipoglucemia y en otro con bajo flujo.

c. Polirradiculoneuropatías

Se realizaron 21 procedimientos en 21 pacientes. De éstos 10(48%) fueron mujeres y 11(52%) hombres. La mediana de edad del grupo fue de 44 años con una oscilación de 17 a 72. El número total de sesiones fue de 106.

La indicación del procedimiento fue síndrome de Guillain-Barré en 15 pacientes(71%), síndrome de Fisher-Miller en 1(5%), polineuropatía postvacunal en 1(5%) y polineuropatía de origen desconocido en 4 pacientes (19%).

El promedio de sesiones empleadas fue de 5 con una oscilación de 1 a 7 y el promedio de volumen plasmático procesado fue de 3.9 VP con una oscilación de 0.8 a 6.5 VP. En todos los casos la solución de reposición utilizada fue albúmina humana al 5%.

De los 21 procedimientos 18 fueron evaluables para respuesta. De éstos, en 10(56%) se obtuvo una respuesta completa, en 4(22%) respuesta parcial y en 4(22%) no se obtuvo respuesta. De los 4 pacientes con polineuropatía de origen desconocido se obtuvieron 3 respuestas completas y una parcial y el paciente con polineuropatía postvacunal tuvo una respuesta parcial al procedimiento. De los 16 pacientes con síndrome de Guillain-Barré o su

variante, se puede evaluar la respuesta en 13. En 7(53%) se obtuvo respuesta completa, en 2(15%) respuesta parcial y en 4(32%) no se obtuvo respuesta.

En las 106 sesiones se presentaron 4 casos de hipotensión (3.7%), 7 casos de problemas de flujo (6.6%) y un caso de hipoglucemia y taquicardia supraventricular respectivamente (0.9%). De los pacientes que presentaron hipotensión en uno se asoció con hipoglucemia y en otro con problemas de flujo. En dos de los pacientes que presentaron problemas de flujo se tuvo que suspender el procedimiento por este motivo.

d. Misceláneos

Se realizaron 14 procedimientos en 11 pacientes, 8(73%) hombres y 3(27%) mujeres. La mediana de edad de este grupo fue de 57 años con una oscilación de 14 a 72. El número total de sesiones fue de 36.

La principal indicación para la realización del procedimiento fue síndrome de hiperviscosidad en 6(55%) pacientes. De éstos, en 4 fue secundario a macroglobulinemia de Waldenström, en uno secundario a mieloma múltiple y en uno secundario a síndrome de Sjögren. Los otros casos fueron: síndrome de Eaton-Lambert 1(9%), intoxicación medicamentosa 1(9%), lupus eritematoso generalizado 1(9%), granulomatosis de Wegener 1(9%) y trasplante alogénico de médula ósea ABO incompatible 1(9%).

El promedio de sesiones empleadas en este grupo fue de 2.6 con una oscilación de 1 a 6. El promedio del volumen plasmático procesado fue de 2.3 VP con una oscilación de 0.5 a 5 VP. La solución de reposición empleada en todos los casos fue albúmina humana al 5% excepto en los dos procedimientos realizados al paciente con trasplante alogénico de médula ósea ABO incompatible en los cuales se utilizó plasma fresco congelado.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

De los 14 procedimientos en 12 se pudo evaluar la respuesta. De estos se obtuvo respuesta completa en 7(59%), respuesta parcial en 4(33%) y en 1(8%) no se obtuvo respuesta. De los 14 procedimientos 8 se realizaron por hiperviscosidad. En dos pacientes se realizaron dos procedimientos. En este subgrupo se obtuvieron 4 respuestas completas, 2 respuestas parciales y en dos procedimientos no se pudo evaluar la respuesta. Los tres pacientes en quienes se realizaron dos procedimientos fueron un paciente con macroglobulinemia de Waldenström, uno con mieloma múltiple y uno con trasplante alogénico de médula ósea ABO incompatible. Se obtuvieron respuestas completas con el primer procedimiento en el segundo y tercer casos, y parcial en el primero. Con el segundo procedimiento el primer y tercer paciente tuvieron respuestas completas y en el segundo no se pudo evaluar. El único paciente en quien no se observó respuesta fue el caso de síndrome de Eaton-Lambert.

En este grupo se presentaron 4 casos de hipotensión en 36 sesiones (11%), 2 casos de problemas de flujo (5.5%) y un caso de hipocalcemia (2.7%). En ningún procedimiento se presentó más de un efecto colateral.

e. Complicaciones

Las complicaciones presentadas en todos los procedimientos se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 3 Efectos adversos presentados en todos los procedimientos.

	Número	Porcentaje del total de efectos adversos	Porcentaje del total de procedimientos	Porcentaje del total de sesiones individuales
Hipotensión	20	43	23	5.3
Problemas de flujo	14	29	16	3.7
Urticaria	3	7	3.4	0.7
Hipoglucemia	3	7	3.4	0.7
Hipocalcemia	2	4	2.3	0.4
Paro cardiorrespiratorio	1	2	1.1	0.2
Otros	4	8	4.6	0.8

Se presentaron un total de 47 reacciones adversas en 40 de los procedimientos realizados en 38 pacientes, lo que representa el 46% del total de procedimientos y 47% de los pacientes, sin embargo, solamente fue el 12.5% del total de sesiones individuales. En 5 de los procedimientos se presentó más de una reacción adversa. Se presentaron 7 reacciones graves (paro cardiorrespiratorio, apnea, trastornos del ritmo, isquemia miocárdica, sepsis grave y dos problemas con el catéter) que condicionaron la suspensión de la plasmaféresis. Esto representó el 8% del total de procedimientos y el 18% del total de sesiones. Tomando en cuenta el número total de sesiones, en el grupo de pacientes con anemia hemolítica microangiopática se tuvieron 12(10%) reacciones, y 2 (16%) reacciones graves. En el grupo de pacientes con miastenia gravis se observaron 15(13.1%) reacciones y 2(17%) reacciones graves. En el grupo de polirradiculoneuropatías se observaron 13 (12.2%) reacciones y 3(2.8%) reacciones graves. En el grupo de misceláneos se observaron 7(19.4%) reacciones.

Un paciente (0.2%) presentó paro cardiorrespiratorio durante la plasmaféresis y falleció.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

VI. Discusión

La plasmaféresis o recambio plasmático terapéutico es el procedimiento de aféresis terapéutica realizado con mayor frecuencia. Entre las indicaciones categoría I de la ASFA/AABB se encuentran la miastenia gravis, las polirradiculoneuropatías desmielinizantes y la púrpura trombocitopénica trombótica. En estas tres indicaciones la experiencia es muy amplia en todo el mundo. Hasta donde sabemos no existen trabajos que informen resultados de este tipo de procedimientos en nuestro país.

En este trabajo analizamos la experiencia de nuestra Institución en procedimientos de plasmaféresis terapéutica en un periodo de siete años.

Durante el periodo de estudio se realizaron 87 procedimientos de recambio plasmático terapéutico en 81 pacientes. Estos procedimientos representaron un total de 376 sesiones individuales de recambio plasmático. En 82 procedimientos fue posible evaluar la respuesta. En forma general observamos en los procedimientos evaluables una respuesta global del 80.5% en todos los grupos, 54.8% de respuestas completas y 25.7% de respuestas parciales. En el 19.5% de los procedimientos no se observó respuesta alguna. Al analizar por padecimiento encontramos que en el grupo de anemia hemolítica microangiopática tuvimos un 65% de respuesta global con un 35% de respuesta completa y un 35% de pacientes que no respondieron. Llama la atención que hubo 6 fallecimientos en nuestro grupo, lo que representa más de la cuarta parte de nuestros pacientes. Esto es considerablemente mayor que la tasa de mortalidad informada en la mayoría de las series^{15, 20-23} que es de alrededor del 10% aunque un trabajo recientemente publicado por el Grupo Norteamericano de PTT³¹ informa una mortalidad del 22%, lo cual no es muy diferente de la mortalidad encontrada por nosotros. Esta mayor mortalidad podría deberse a varios

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

factores. Podría ser que algunos de los pacientes catalogados como PTT no lo fueran. Por otra parte, el protocolo habitual para recambio plasmático usado en nuestra Institución en estos pacientes contempla el recambio de 45 ml de plasma por kg de peso corporal inicialmente durante 3 sesiones diarias y posteriormente se evalúa la respuesta para considerar la continuación del tratamiento. El promedio del número de sesiones en nuestros pacientes fue de 5.2 y el promedio del volumen plasmático procesado fue de 5.1 volúmenes plasmáticos. Por otro lado, nosotros no usamos disminución paulatina de la plasmaféresis y los esteroides no son usados de forma rutinaria en estos pacientes. Tampoco se realizaron esplenectomías y se usó vincristina en unos pocos casos. Podría ser que en nuestros pacientes se requiera un número mayor de sesiones, disminución paulatina de las mismas – aún cuando esto es motivo de controversia – y un aumento en el volumen plasmático de recambio (por ejemplo, a 60 ml/kg). El otro problema es que una vez sospechado el diagnóstico, no fue posible en todos los casos iniciar la plasmaféresis de forma inmediata debido a problemas de índole administrativo y es bien reconocido el hecho de que la plasmaféresis se debe iniciar tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Finalmente, el hecho de que no se hayan empleado rutinariamente esteroides en todos los pacientes podría también estar influyendo en estos resultados. A pesar de esto, encontramos diferencia estadísticamente significativa en los valores de plaquetas y DHL, no así en los de hematocrito y hemoglobina. Esto refleja el hecho de que nuestros pacientes responden, aunque probablemente requieran de un tratamiento más agresivo con el fin de disminuir la mortalidad. Por otra parte, debemos señalar el hecho de que solamente dos pacientes requirieron un segundo procedimiento de plasmaféresis y ambos alcanzaron respuestas completas con éste. Sin embargo, el reducido número de pacientes y el diseño de este estudio que no contempló seguimiento a largo plazo, no nos permite obtener otras

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

conclusiones También llama la atención el hecho de que ninguno de los pacientes tratados con criosobrenadante haya tenido respuesta aunque uno de los pacientes falleció tempranamente El uso de criosobrenadante se ha mencionado como una terapia tanto o más efectiva que el PFC, aunque un trabajo reciente no mostró ventaja alguna³¹ Dado el pequeño número de pacientes tratados con criosobrenadante, no podemos obtener conclusiones en este sentido

En el grupo de pacientes con miastenia gravis obtuvimos un 90% de respuestas, 69% de respuestas completas y 21% de respuestas parciales Estos porcentajes son similares a los informados por otros grupos^{5,7}, y cuando se usan en conjunto con terapia inmunosupresora, el pronóstico de los pacientes es excelente El uso de recambio plasmático terapéutico ha mejorado sustancialmente la sobrevida y condiciones de estos pacientes^{24,25}

En el grupo de pacientes con polirradiculoneuropatías desmielinizantes obtuvimos un 78% de respuestas con un 56% de respuestas completas, resultados similares a los de otros grupos⁵⁻¹⁰. Es importante hacer notar que nuestro grupo incluyó casi exclusivamente pacientes con síndrome de Guillain-Barré, pero también incluyó otras variedades de polineuropatías, todas las cuales presentaron alguna respuesta (3 respuestas completas y 2 parciales)

En el rubro de padecimientos misceláneos la respuesta global fue del 92% con un 59% de respuestas completas La mayoría de los pacientes fueron sometidos al procedimiento por presentar síndrome de hiperviscosidad de diversas causas, que es una indicación bien reconocida de plasmaféresis El único paciente que no respondió padecía un síndrome de Lambert-Eaton, padecimiento que es una indicación categoría II de la ASFA/AABB.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a las complicaciones, se presentaron 47 reacciones adversas en 40 procedimientos, lo que corresponde al 46% del total de procedimientos y 47% de los pacientes pero sólo el 12.5% de las sesiones. Se presentó hipotensión en el 23% de los pacientes y problemas con el catéter en el 16%. Si se toma en cuenta el total de procedimientos individuales que fue 376, el porcentaje disminuye hasta 5.3% y 3.7% respectivamente. Nuestro porcentaje global de complicaciones es mayor que el que se informa en donadores de aféresis que es de 2.18%²⁶, sin embargo hay que tomar en cuenta que en este último caso se trata de donadores sanos. Cuando comparamos nuestros datos con otros informes publicados, nuestro porcentaje de complicaciones es comparable. En un estudio realizado en 71 pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica que fueron sometidos a plasmaféresis, 61% de los pacientes tuvieron complicaciones, 30% complicaciones mayores y 31% complicaciones menores²⁷. En nuestra experiencia el porcentaje global de complicaciones es ligeramente menor (46%) y el porcentaje de complicaciones graves que obligaron a suspender el procedimiento fue notablemente menor (8%). Tomando en cuenta exclusivamente pacientes con anemia hemolítica microangiopática, el 9.1% de nuestros pacientes presentaron complicaciones.

Sin embargo, otras publicaciones que incluyen diversas patologías e indicaciones de aféresis terapéutica³²⁻³⁴ informan una prevalencia de complicaciones (tomando en cuenta las sesiones individuales) que oscila del 1.6 al 9.7% lo que no es muy diferente a nuestro porcentaje. Hay que tener en cuenta que las diferencias en porcentajes podrían deberse a que nosotros estamos tomando en cuenta un grupo heterogéneo de padecimientos tratados exclusivamente con plasmaféresis y en algunos de los informes citados se incluyeron otros procedimientos de aféresis terapéutica como leucoféresis y eritrocitoféresis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VII. Conclusiones

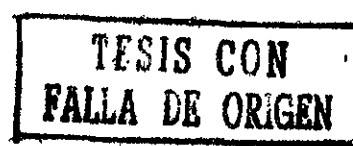
Tomando en cuenta los datos anteriores podemos concluir lo siguiente

- a. Nuestros resultados globales en procedimientos de plasmaféresis terapéutica son aceptables.
- b. En el grupo de pacientes con anemia hemolítica microangiopática nuestros resultados son inferiores a los publicados en la literatura. Esto obliga a revisar el protocolo usado en estos pacientes y a implementar medidas adecuadas para resolver los problemas administrativos que impiden iniciar inmediatamente los procedimientos de plasmaféresis terapéutica en cuanto se sospeche el diagnóstico. Asimismo, debemos contemplar el manejo combinado en estos enfermos con varias modalidades de tratamiento (plasmaféresis, esteroides, vincristina, cirugía)
- c. En los grupos de miastenia gravis y polirradiculoneuropatías desmielinizantes nuestros resultados son comparables con los informados por otros grupos. Por esto consideramos que no se necesita realizar ajustes en los protocolos empleados actualmente.
- d. El perfil de seguridad de los procedimientos de aféresis terapéutica en nuestra Institución es adecuado y la incidencia de efectos adversos es comparable a la informada por otros grupos. Debemos destacar la baja incidencia de efectos graves atribuibles al procedimiento en nuestros pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía

1. Corbin F, Cullis HM, Freireich EJ, Ito Y, Kellog RM, Latham A, McLeod B. Development of apheresis instrumentation. En McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis: Principles and Practice. Bethesda. AABB Press, 1997. pp. 1-26
2. Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. En. McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis. Principles and Practice. Bethesda. AABB Press, 1997. pp 45-65
3. Vamvakas EC. Evaluation of clinical studies of the efficacy of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis 2000, 15(1/2), 6-17
4. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis 2000, 15(1/2); 1-5
5. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. J Clin Apheresis 2000, 15(1/2): 74-128
6. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastrang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Ann Neurol 1997, 41 789-796
7. McLeod B. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. En McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis: Principles and Practice. Bethesda: AABB Press, 1997. pp. 287-306.
8. Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 1985, 35 1096-1104.
9. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. role of replacement fluids. Ann Neurol 1987, 22. 753-761
10. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1997, 349. 225-230
11. Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. En McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis: Principles and Practice. Bethesda. AABB Press, 1997. pp 307-333



12. Jeter EK, Rogers RL. Pediatric apheresis. En: McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis Principles and Practice. Bethesda AABB Press; 1997 pp 409-421.
13. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. J Clin Apheresis 2000; 15(1/2): 28-52.
14. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. En: McLeod BC, Price TH, Drew MJ editores. Apheresis. Principles and Practice. Bethesda. AABB Press, 1997 pp. 263-286.
15. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Eng J Med 1991; 325(6): 398-403.
16. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J et al. Unusually large plasma factor VIII. von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1982; 307(23): 1432-1435.
17. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 1998; 339(22): 1578-1584.
18. Tsai H-M, Lian EC-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1998; 339(22): 1585-1594.
19. Chart H, Smith HR, Scotland SM, Rowe B, Milford DV, Taylor CM. Serological identification of *Escherichia coli* O157:H7 infection in hemolytic uremic syndrome. Lancet 1991; 337: 138-140.
20. Bandarenko N, Brecher ME, and Members of the US TTP Apheresis Study Group. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. J Clin Apheresis 1998; 13: 133-141.
21. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1991; 325(6): 393-397.
22. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2000; 109: 496-507.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 23 George JN How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome *Blood* 2000, 96(4) 1223-1229
- 24 Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome *Ann NY Acad Sci* 1987, 505. 472-499
- 25 Genkins G, Sivak M Tartter PI. Treatment strategies in myasthenia gravis *Ann NY Acad Sci* 1993, 681·603-608
- 26 McLeod BC, Owen PH, Sniecinski CI, Randels MJ, Smith JW Frequency of immediate adverse affects associated with apheresis donation *Transfusion* 1998; 38 938-943.
- 27 Rizvi MA, Vesely SK, George JN et al Plasma exchange complications in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome *Transfusion* 2000; 40 896-901
- 28 Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A et al Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP *Haematologica* 1997, 82 429-435.
- 29 Winslow GA, Nelson EW Thrombotic thrombocytopenic purpura: indications for and results of splenectomy *Am J Surg* 1995; 170 558-563
- 30 Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy *Semin Hematol* 1987, 24(3)· 194-201
- 31 Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC et al Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) *J Clin Apheresis* 2001, 16 19-22
- 32 Ziselman EM, Bongiovanni MB, Wurzel HA The complications of therapeutic plasma exchange. *Vox Sang* 1984, 46· 270-276.
- 33 McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999, 39· 282-288.
34. Mokrzycki MH, Kaplan AA Therapeutic plasma exchange: complications and management *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6) 817-827

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN