

Carrera de Posgrado
Clínica Médica
Universidad Nacional de Rosario



***RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO:
EXPERIENCIA CON 78 CASOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE
COMPLEJIDAD***

Autora: Sofía Bulaty

Tutoras: Mariana Lagrutta¹ y Liliana Negro¹

Colaboradoras: Marcela Ruzzini² y Romina Galliano²

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario

² Servicio de Hemoterapia, Hospital Provincial del Centenario

Rosario, Marzo de 2018

INDICE

Indice	Página 2
Introducción	Página 3
Materiales y Métodos	Página 8
Resultados	Página 12
Discusión	Página 25
Limitaciones	Página 29
Conclusión	Página 30
Bibliografía	Página 31

INTRODUCCION

El término aféresis proviene de la palabra griega “aphairesis” que significa extraer parte de un todo. La finalidad de la aféresis terapéutica consiste en eliminar del plasma sustancias o componentes humorales del sistema inmune que provocan daño tisular y están relacionados con la patogénesis de diversas enfermedades. Como ejemplo de estas sustancias se incluyen autoanticuerpos, inmunocomplejos preformados circulantes, crioglobulinas, complemento, cadenas ligeras de inmunoglobulinas de mieloma múltiple, endotoxinas, mediadores inflamatorios y tóxicos (citocinas), factores protrombóticos y lipoproteínas que contienen colesterol.^{3, 18, 19}

Existen diversas técnicas de aféresis terapéuticas: la *citoféresis*, en la cual se remueven selectivamente células (eritrocitoféresis, leucoféresis, plaquetoféresis), la *plasmaféresis*, que consiste en la remoción de plasma completo (aproximadamente 600 ml) o de elementos específicos del mismo, en poco tiempo, sin utilizar sustancias de reposición y el *recambio plasmático terapéutico* (RPT), que se caracteriza por la extracción de grandes volúmenes de plasma (entre 1.2 y 1.5 veces el volumen circulante) para lograr la eliminación del 65 a 70% de sus componentes.^{3, 10, 18, 19, 20, 22}

Existen dos técnicas principales de RPT, la separación por centrifugación y por filtración por membrana. Ambos utilizan un sistema extracorpóreo, a través del cual se produce el pasaje y procesamiento de la sangre. Estos pueden consistir en máquinas diseñadas exclusivamente para este propósito o bien las utilizadas para efectuar hemodiálisis.

Los *sistemas por centrifugación* son los más antiguos y más utilizados en bancos de sangre y permiten además la realización de citoféresis. Separan los elementos celulares del plasma según su tamaño, densidad y peso molecular, a través de sistemas giratorios. Al centrifugar la sangre, los elementos celulares permanecen en la periferia y el plasma ocupa la parte central de la centrífuga. Se dividen a su vez en dispositivos de flujo discontinuo, los cuales poseen campanas giratorias con un volumen fijo que durante el proceso de extracción se mantiene fuera del paciente y vuelve a infundirse durante la fase de retorno; y de flujo continuo bajo, los más utilizados actualmente, que permiten realizar de forma simultánea la salida y entrada de la sangre, sin interrupción, a través del uso de dos accesos venosos.^{3, 18, 19, 20}

Por otro lado, el *sistema de filtración por membrana de alta permeabilidad*, que fue introducido posteriormente, permite que se filtre todo el plasma y sus moléculas, reteniéndose sólo el componente celular. Este procedimiento se realiza a través de un sistema de filtros huecos similar al de hemodiálisis. En este último caso, el volumen de sangre debe ser procesado 3-4 veces, para conseguir depurar un porcentaje de plasma similar al obtenido con el sistema de centrifugación. Se requiere un alto flujo de sangre, para lograr realizar la extracción en tiempo prudencial, por lo tanto, es necesario contar con un acceso venoso central.

En el RPT es necesario que el volumen plasmático depurado sea reemplazado con soluciones de reposición que aporten factores necesarios y mantengan una presión oncótica estable. Si se extraen solo 1000 ml, se puede reponer solo con cristaloides, en cambio, si el volumen es mayor, deben usarse soluciones coloidales. La más utilizada es la albúmina al 5%. En casos de pacientes con deficiencias de factores de coagulación o sangrado importante, se utiliza plasma fresco congelado. El inconveniente que presenta su uso es que se eleva el riesgo de complicaciones infecciosas, de hipersensibilidad e hipocalcemia secundaria a la administración de citrato proveniente del plasma fresco (para prevenir esta última complicación se infunde gluconato de calcio) y además requiere de compatibilidad con el sistema ABO sanguíneo.^{3, 19, 20}

Para evitar la coagulación del sistema de aféresis, es necesario utilizar una sustancia anticoagulante. En el sistema por membranas, se suele utilizar heparina sódica endovenosa al 1%. En el de centrifugación, el más utilizado es el citrato sódico con dextrosa.^{3, 19}

Las moléculas a eliminar a través del RPT se caracterizan por poseer un alto peso molecular por lo que no pueden ser eliminadas por otras técnicas menos costosas, o tienen una vida media larga, de modo que la eliminación por aféresis plasmática sea más rápida que las vías de aclaramiento endógeno, o resultan muy tóxicas y resistentes a la terapia convencional, de modo que deben ser eliminadas rápidamente.¹⁸

De acuerdo a los ensayos revisados, el número de sesiones de RPT prescritas en cada paciente se define de acuerdo a la patología subyacente, la evolución clínica y según las recomendaciones efectuadas en las guías internacionales de aféresis.^{3, 7, 8}

El RPT no está exento de riesgos. Las complicaciones más frecuentes son náuseas, vómitos, parestesias y dermatitis alérgica. En algunos casos puede ocurrir hipotensión, hipocalcemia y reacciones anafilácticas mayores. En contexto de la colocación de accesos venosos existe el riesgo de producir hematomas y neumotórax, y su uso puede complicarse con infecciones de catéter.^{3, 19, 20}

La *American Society for Apheresis (Sociedad Americana de Aféresis)* (ASFA) ha creado recomendaciones sobre el uso del RPT en diversas situaciones clínicas, que han sido divididas en cuatro categorías, según el soporte que se halló en la literatura con respecto a su eficacia y se estableció el grado de recomendación según el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).²⁵ Cuando existe un fuerte grado de recomendación se considera grado 1 que a su vez se subdivide en A: hay calidad de evidencia alta, según estudios observacionales el RPT no presenta limitaciones importantes; B: existe calidad de evidencia moderada, se evidenció en estudios observacionales que el RPT presenta limitaciones importantes o en casos excepcionales evidencia alta y C: la calidad de evidencia es baja o muy baja, proveniente de estudios observacionales o series de casos. Cuando el grado de recomendación es débil, se considera grado 2, subdividido en: A: alta calidad de evidencia, a través de estudios observacionales, se

concluyó con que el RPT no presenta limitaciones importantes; B: hay calidad de evidencia moderada, según estudios observacionales el RPT presenta limitaciones importantes o en casos excepcionales evidencia alta y C: existe calidad de evidencia baja o muy baja, la misma proviene de estudios observacionales o serie de casos.

Su última actualización ha sido en el año 2016 y se describen de la siguiente manera:

- **Categoría I:** Evaluando criterios basados en la evidencia, la aféresis terapéutica es aceptada como terapia de primera línea, ya sea como único tratamiento o adyuvante a otras terapias.

Dentro de esta categoría se encuentran:

Grado 1A: Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda/ Síndrome de Guillain Barre (sin realización de inmunoglobulina endovenosa previa); falla hepática aguda (si el RPT se hace a alto volumen); glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) asociada a ANCA+ (granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica (PAM)) con requerimiento de hemodiálisis y/o insuficiencia renal severa y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Grado 1B: Glomerulonefritis con anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture) independiente de hemodiálisis y/o asociados además a ANCA+; polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) recurrente en riñón trasplantado; síndrome de hiperviscosidad en gammapatías monoclonales sintomática; Miastenia Gravis severa/ moderada; polineuropatía desmielinizante paraproteinémica Ig G, Ig A; trasplante renal con compatibilidad ABO (rechazo mediado por anticuerpos, desensibilización LD) y trasplante renal con incompatibilidad ABO (desensibilización LD).

Grado 1C: Glomerulonefritis con anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture) con hemorragia alveolar difusa (HAD); GMNRP asociada a ANCA+ (granulomatosis con poliangitis y PAM) asociada a HAD; síndrome de hiperviscosidad en gammapatías monoclonales (profilaxis para rituximab); trasplante hepático (desensibilización ABOi LD); Miastenia Gravis pre timentomía; encefalitis por anticuerpos anti receptor N-metil-D-aspartato; polineuropatía desmielinizante paraproteinémica IgM; leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a natalizumab y enfermedad de Wilson fulminante.²⁵

Grado 2A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 2B: Microangiopatía trombótica asociada a drogas (ticlopidina).

Grado 2C: Microangiopatía trombótica mediada por complemento (con auto anticuerpo anti factor H).²⁵

- **Categoría II:** Analizando criterios basados en la evidencia, la aféresis es aceptada como terapia de segunda línea, ya sea como único tratamiento o junto con otros tratamientos. Se incluyen las siguientes patologías:

Grado 1A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 1B: Trasplante de células madres hematopoyéticas con incompatibilidad ABO (progenitores celulares hematopoyéticos mayores de médula); esclerosis múltiple (desmielinización inflamatoria aguda del sistema nervioso central (SNC)); neuromielitis óptica aguda; exacerbación de PANDAS (desórdenes neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección por estreptococo) y trasplante renal con incompatibilidad ABO (con rechazo mediado por anticuerpos).

Grado 1C: Desensibilización por trasplante cardíaco; hipercolesterolemia familiar (homocigotos con volumen de sangre pequeño).

Grado 2A: Crioglobulinemia sintomática/ severa.

Grado 2B: Trasplante de células madres hematopoyéticas con incompatibilidad ABO (Aféresis de progenitores celulares hematopoyéticos mayores); mieloma múltiple con nefropatía.

Grado 2C: Encefalomiелitis diseminada aguda refractaria a esteroides; enfermedad por crioaglutininas severa; síndrome antifosfolípídico catastrófico; encefalopatía de Hashimoto (encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune); síndrome miasténico de Lambert-Eaton; envenenamiento con hongos; lupus eritematoso sistémico (LES) severo; panarteritis nodosa asociada a infección por virus de hepatitis B; anticuerpos anti-canales de potasio.²⁵

- **Categoría III:** Tras la revisión de las actualizaciones literarias, los criterios basados en la evidencia determinan que, el efecto benéfico de la aféresis terapéutica no está establecido. Debe individualizarse cada caso en particular. Se enumeran dentro de esta categoría:

Grado 1A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 1B: Granulomatosis eosinofílica con poliangitis.

Grado 1C: Neuropatía desmielinizante paraproteinéica (polineuropatía adquirida desmielinizante crónica) neuropatía anti-MAG; prurito secundario a enfermedad hepatoiliar resistente al tratamiento y microangiopatía trombótica mediada por complemento (por mutación de los factores genéticos del complemento).

Grado 2A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 2B: Falla hepática aguda; glomerulonefritis con anticuerpos antimembrana basal glomerular dependiente de hemodiálisis sin HAD; nefropatía por Ig A creciente; resucitación del gran quemado; esclerosis múltiple progresiva crónica; PANDAS con corea

de Sydenham severa, pénfigo vulgar severo; sepsis con falla multiorgánica; microangiopatía trombótica asociada a drogas (clopidogrel) y necrosis epidérmica tóxica refractaria.

Grado 2C: Síndrome de Guillain-Barré (luego de administración de inmunoglobulina endovenosa); GMNRP asociada a ANCA+ sin dependencia de hemodiálisis; anemia aplásica; aplasia de pure red cell; neuro dermatitis (eczema atópico) recalcitrante; anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes severa; LES cardíaco neonatal; rechazo de trasplante cardíaco mediado por anticuerpos; encefalitis focal crónica; autoanticuerpos contra inhibidores de los factores de coagulación; síndrome complejo del dolor regional (crónico); cardiomiopatía dilatada idiopática; porfiria eritropoyética con enfermedad hepática; síndrome de HELLP (en el posparto), trasplante de células madres hematopoyéticas (con desensibilización HLA); linfocitosis hemofagocítica; síndrome hemofagocítico; síndrome activador de macrófagos; púrpura de Schönlein Henoch con enfermedad extra renal severa o creciente; trombocitopenia y trombosis inducida por heparina previo a colocación de by-pass cardiopulmonar; pancreatitis por hipertrigliceridemia; nefropatía por IgA progresiva crónica; trombocitopenia inmune refractaria; trasplante hepático (con desensibilización ABOi DD, rechazo mediado por anticuerpos (ABOi y HLA)); trasplante pulmonar (desensibilización o rechazo mediado por anticuerpos); esclerosis múltiple progresiva crónica; fibrosis dérmica nefrogénica; neuromielitis óptica con trastornos del espectro (mantenimiento); síndrome neurológico paraneoplásico; sobredosis de drogas o envenenamiento; polineuropatía desmielinizante paraproteinémica en mieloma múltiple; púrpura postransfusional; alloinmunización de células rojas en embarazadas; trasplante renal con compatibilidad ABO (para desensibilización DD); esclerodermia (esclerosis sistémica); síndrome de Steven-Person; pérdida aguda de audición (neurosensorial); microangiopatía trombótica: mediada por factores de coagulación (con mutación THBD)/ mediada por anticuerpos (con mutación genética del factor complemento)/ asociada a drogas (inhibidores del calcineurina)/ asociada a trasplante de células madres hematopoyéticas/ mediada por toxina Shiga (con síntomas neurológicos severos o asociada a neumonía por neumococo); tormenta tiroidea y enfermedad de Behcet.²⁵

- **Categoría IV:** Enfermedades en las cuales los criterios de evidencia originados a partir de la literatura publicada demuestran que la aféresis terapéutica es inefectiva o puede ser perjudicial. Incluye las siguientes patologías:

Grado 1A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 1B: Trasplante renal con incompatibilidad ABO (con A2, A2B en B, DD); glomerulonefritis (GMN) lúpica y panarteritis nodosa idiopática.

Grado 1C: Neuropatía desmielinizante paraproteínica (polineuropatía adquirida desmielinizante crónica) neuropatía motora multifocal y microangiopatía trombótica asociada a toxina Shiga sin síntomas neurológicos severos.

Grado 2A: No se incluyó ninguna patología.

Grado 2B: Dermato/ poli miositis.

Grado 2C: Amiloidosis sistémica; inhibidores de factores de coagulación (por alloanticuerpos); síndrome de HELLP (en preparto); psoriasis y microangiopatía trombótica asociada a drogas (gencitabina, quinina).²⁵

Debido a que el RPT constituye una técnica compleja, que requiere de tecnología específica, personal experimentado, es costosa y no está exento de complicaciones, en la mayoría de los casos, se limita su uso cuando la terapia inicial resulta insuficiente para controlar la actividad de una enfermedad. En otros casos, se lo utiliza como complemento de la terapia convencional para optimizar sus resultados.^{3, 7, 19}

Actualmente, la experiencia en la utilización del RPT se basa en su mayoría en estudios no contralados, retrospectivos, descripción de series de casos. Por lo tanto, los niveles de evidencia con respecto a su uso en diversas patologías, complicaciones, índice de supervivencia y mortalidad, resultan escasos.^{3, 22}

En los últimos años se realizaron algunos ensayos prospectivos controlados, en su mayoría pequeños, que permitieron indicaciones con mayor nivel de evidencia.²⁵ Sin embargo, por ser patologías infrecuentes, existe aún una considerable heterogeneidad entre diferentes centros en cuanto a su uso.

El objetivo de este estudio es analizar las indicaciones, características de la población, respuesta terapéutica, complicaciones y morbimortalidad relacionados al uso del RPT como medida terapéutica, en un hospital de tercer nivel de complejidad.

MATERIALES Y METODOS

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo/ analítico, observacional, de todos los pacientes sometidos a RPT durante un período de diez años registrados en la base de datos del servicio de hemoterapia de nuestra institución, el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, Argentina.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron RPT durante un período de 10 años, comprendido entre el primero de enero de 2007 y el treinta de enero de 2017. Tanto de los que se obtuvo la información completa como de los que se recabó información parcial. De estos últimos se incluyeron los casos de 12 pacientes cuyos datos de la evolución intrahospitalaria estaban incompletos y 9 de los cuales la información acerca del procedimiento de RPT no se encontraba completa.

Se excluyeron aquellos pacientes cuyas historias clínicas no estaban disponibles y por lo tanto no fue posible acceder a ningún tipo de información.

Técnicas utilizadas

La información fue rescatada de las historias clínicas y de la base de datos del servicio de hemoterapia y registrada en un formulario confeccionado previamente.

Para realizar el RPT se utilizaron equipos de separación por centrifugación, de flujo continuo y con doble punción (*Fresenius AS 104* y *Cobe Spectra*). Las terapias fueron monitorizadas por técnicos en hemoterapia especializados y médicos.

El volumen de plasma a tratar en cada sesión se calculó de acuerdo a la cifra de hematocrito (HTO) del paciente en cuestión, ya que debe ser similar al volumen de plasma circulante. Por lo tanto, si el valor del HTO resultó dentro de parámetros normales se realizó un recambio de 40 a 45 ml/kg/sesión. En cambio, si el valor del HTO fue menor, el volumen a tratar se obtuvo mediante la fórmula de Kaplan:

$$\text{Volumen de plasma estimado} = (0,065 \times \text{peso (kg)} \times (1 - \text{HTO}))$$

Se administró el agente anticoagulante ACD (Adenina, citrato sódico y dextrosa) durante la realización de las sesiones de RPT.

Se definió como *sesión*, cuando el RPT fue realizado una vez y *procedimiento* al conjunto de sesiones realizadas en un mismo paciente, en un período de tiempo determinado.

El número de sesiones a realizar se determina acorde a lo recomendado en las guías de ASFA y según la respuesta al tratamiento. Como ejemplo de esto último, en el caso de la PTT (púrpura trombocitopénica trombótica) las sesiones se realizan de forma diaria hasta obtenerse la remisión, pasando a realizarse posteriormente a días alternos.

Variables evaluadas

Las variables analizadas fueron las siguientes: Sexo, edad, comorbilidades, enfermedad de base, causa que motivó el requerimiento de RPT, diagnóstico final, gravedad de la enfermedad.

Es importante destacar que el análisis de esta última variable fue realizado a través de la evaluación de los parámetros correspondientes a cada patología en particular, en los días previos a iniciar el

RPT. Por lo tanto se consideraron como **Graves**: Rechazos de injerto renal (según lo referido por el servicio de trasplante de nuestra institución, todos los tipos de rechazos renales deben considerarse de carácter grave).

HAD: Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o ventilación no invasiva (VNI) y/o vasoactivos y/o anemia severa (hemoglobina menor a 8 gr/dl) y/o PO₂ menor a 80 mmHg y/o saturación de oxígeno arterial al 21% (SatO₂ 21%) menor de 90%.^{6, 16}

PTT y síndrome urémico hemolítico (SHU): Necesidad de medidas de soporte vital, hemodiálisis (HD) y/o trombocitopenia menor a 30.000/mm³ y/o compromiso neurológico severo caracterizado por coma, ACV, convulsiones, foco neurológico.^{5, 15, 16}

GMNRP: Requerimiento de hemodiálisis.

GEFyS: Con criterio de terapia hemodialítica y/o proteinuria mayor a 10 gr/24 hs.¹²

Síndrome de Guillain-Barre: Requerimiento de ARM/ VNI/ vasoactivos y/o evidencia de dificultad respiratoria, deglutoria y/o babeo.¹

Pancreatitis hipertriglicéridémica y síndrome de hiperviscosidad por IgA: Necesidad de medidas de soporte vital.

Moderadas: PTT y SHU: Trombocitopenia entre 30.000 y 100.000 plaquetas/mm³, presencia de confusión, bradipsiquia, cefalea como síntomas neurológicos, falla renal (creatinina mayor a 1,2 mg/dl).⁹

HAD: Aquellos casos sin criterios de patología grave. Anemia con hemoglobina entre 8 y 10 gr/dl, evidencia de esputo hemoptoico, y/o mala mecánica ventilatoria.¹⁶

GMNRP: Falla renal con nivel de creatinina superior a 2 mg/dl, proteinuria mayor o igual a 3 gr/l y/u oliguria.¹²

GEFyS: Mismos parámetros que para GMNRP, salvo que la proteinuria se consideró menor a 10 gr/24 hs.¹²

Síndrome de Guillain-Barre: Presencia de debilidad muscular y/o paresia en miembros inferiores y/o superiores, hipoestesia, parestesias, visión borrosa.¹

Leves: PTT y SHU: Trombocitopenia con recuento de plaquetas mayor a 100.000/mm³, sin evidencia de síntomas neurológicos y niveles de creatinina menores o iguales a 1,2 mg/dl.

HAD: No se considera leve ningún caso ya que el solo hecho de presentar sangrado de origen alveolar constituye un criterio de gravedad.

GMRP: Nivel de creatinina menor a 2 mg/dl, proteinuria menor a 3gr/l y diuresis conservada.

GEFyS: Mismos conceptos que los utilizados para GMNRP, pero con proteinuria igual o menor a 3 gr/24 hs.

Síndrome de Guillain-Barre: Aquellos que no evidenciaban debilidad muscular ni paresia.^{1, 12}

Otras variables analizadas fueron: Presencia de sangrados, que se diferenció a su vez en sangrado **leve** (pérdida hemorrágica menor a 500 ml), **moderado** (pérdida mayor a 500 ml, sin evidencia de síntomas generales) y **grave** (cuándo la pérdida de sangre produjo síntomas de descompensación hemodinámica)³⁰; días transcurridos entre el ingreso hospitalario y el inicio de la terapia de RPT, días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia de RPT, días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital, unidad donde se llevó a cabo su realización, catéteres utilizados, terapias inmunosupresoras utilizadas concomitantemente (pulsos de corticoides, ciclofosfamida, inmunoglobulina, timoglobulina, rituximab y otros inmunomoduladores, dentro de los cuales se incluyeron micofenolato sódico, tacrolimus, ciclosporina, abatacept), medidas profilácticas usadas durante la realización del RPT, volumen de plasma recambiado por sesión, número de sesiones efectuadas en cada paciente, solución de reemplazo infundida, respuesta a la terapia, complicaciones relacionadas y no relacionadas con el procedimiento, secuelas, mortalidad y causa de defunción.

Complicaciones relacionadas con el RPT

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento de RPT fueron diferenciadas en **leves** (aquellas en las que no fue necesario suspender el procedimiento, los signos y síntomas revirtieron con la administración de la medicación correspondiente, fluidoterapia u oxígeno por máscara o, en el caso de sangrados, se autolimitaron); **moderadas** (se requirió suspensión transitoria del tratamiento y los síntomas mejoraron con medicación o antibioticoterapia en el caso de sepsis a catéter) y **graves** (fue necesaria la suspensión permanente del procedimiento y/o en el caso de tratarse de sepsis a catéter, evolucionó hacia el shock séptico).

Respuesta al RPT

La evaluación de la respuesta a la terapia se analizó teniendo en cuenta la evolución de la funcionalidad de los órganos y sistemas afectados al alta hospitalaria y la presencia o ausencia de secuelas en evaluaciones posteriores. Por lo tanto, se definió como **respuesta completa**: recuperación total de la función orgánica luego de finalizado el procedimiento y ausencia de secuelas posteriores al alta; **respuesta parcial**: recuperación incompleta de la función orgánica al momento del alta y/o presencia de secuelas; **sin respuesta**: pacientes que no presentaron ninguna mejoría clínica ni de los parámetros de laboratorio, una vez concluido el procedimiento, o aquellos en los que hubo que suspenderlo por reacciones adversas.

En el caso de los pacientes con rechazo de injerto renal, se consideró recuperación completa de la función renal cuando presentaron diuresis conservada, sin requerimiento de hemodiálisis, con valores de creatinina sérica dentro de parámetros normales. Recuperación parcial cuando se

evidenció oliguria y/o niveles de creatinina sérica mayores a 1,2 mg/dl y sin recuperación cuando requirieron vinculación a hemodiálisis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado con el programa IBM SPSS Statics versión 23 Editor. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p era inferior a 0,05. Los datos se expresan como porcentajes o como media \pm desvío estándar según corresponda.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el primero de enero de 2007 y el treinta de enero de 2017, se llevaron a cabo en nuestra institución 94 procedimientos de RPT en 90 pacientes, con un total de 643 sesiones (con un promedio de 8 sesiones por paciente). 16 pacientes fueron excluidos debido a que las historias clínicas no se encontraban disponibles (historias clínicas extraviadas), por lo tanto el total de procedimientos analizados finalmente fue de 78, en 74 pacientes, de los cuales 49 fueron mujeres (62,8%) y 29 hombres (37,2%). La edad promedio de los pacientes fue de 36 años (\pm 12,8), con un valor máximo de 69 años y uno mínimo de 15 años.

Con respecto al año de realización del RPT, se evidenció que el año en el que más procedimientos se llevaron a cabo fue el 2011 (15 procedimientos), seguido por el 2013 (13 procedimientos) y el 2015 (12 procedimientos). En el año 2007 no se realizó ninguno y durante el mes de enero de 2017 se realizó solo un RPT en un paciente con síndrome de Guillain Barre. En la tabla a continuación se grafica el total de procedimientos realizados por año y la cantidad correspondiente a las patologías más frecuentes:

Año de RPT	GMNRP					Total procedimientos
	PTT/SHU	con/sin HAD (ANCA+)	Rechazo trasplante	Síndrome Goodpasture	GEFyS	
2011	4	2	6	1	2	15
2013	4	3	3	1	0	13
2015	3	3	4	0	2	12
2012	0	2	6	2	0	10
2009	3	0	2	0	1	8
2016	2	1	4	0	0	8
2010	2	0	2	0	0	5
2008	0	2	1	0	0	3
2014	0	0	2	0	0	3
2007	0	0	0	0	0	0

PAM: Poliangeitis microscópica, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico, GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Características de la población

En la Tabla 1 se grafican las características de la población analizada.

TABLA 1. Características de la población analizada

Comorbilidad	Total	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial (n=70)	38	54,3
Insuficiencia renal crónica (n= 76)	12	15,8
Diabetes Miellitus (n=75)	4	5,1
Hipotiroidismo (n=75)	3	4
Hipertensión pulmonar (n=77)	2	2,6
Accidente cerebro vascular (n=77)	2	2,6
Insuficiencia cardíaca (n=77)	2	2,6
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=77)	1	1,3
Fibrosis pulmonar (n=77)	1	1,3
Cirrosis (n= 77)	0	0
Asma (n=77)	0	0
Infarto agudo de miocardio (n=77)	0	0
Infección por HIV (n=77)	0	0

Diagnósticos finales

Los diagnósticos finales (Tabla 2) realizados a los pacientes, en orden de frecuencia fueron, rechazo humoral de trasplante renal (RH) (26%), PAM (13%), PTT (9,1%), PTT/SHU típico (7,8%), SHU típico, GEFyS , rechazo mixto de trasplante renal (6,5%), síndrome de Goodpasture y otros diagnósticos (5,2%), granulomatosis con poliangeitis (3,9%), GMN lúpica (2,6%), síndrome de Guillain Barre,

pancreatitis hipertriglicéridémica, fibrosis dérmica nefrogénica, GMNRP por anticuerpos anti membrana basal glomerular (MBG), LES severo, GMNRP secundaria a crioglobulinemia y mieloma múltiple (1,3%) TABLA 2.

TABLA 2. Diagnóstico final (n= 78)

Diagnóstico final	Total	Porcentaje (%)
RH	20	26
PAM	10	13
PTT	7	9,1
PTT/SHU típico	6	7,8
SHU típico	5	6,5
Rechazo mixto de trasplante renal	5	6,5
GEFyS	5	6,5
Otros	4	5,2
Síndrome Goodpasture	4	5,2
Granulomatosis con poliangeitis	3	3,9
GMN lúpica grado IV	2	2,6
GMNRP por anticuerpos anti MBG	1	1,3
LES severo	1	1,3
Crioglobulinemia	1	1,3
Síndrome de Guillain Barre	1	1,3
Pancreatitis hipertriglicéridémica	1	1,3
Fibrosis dérmica nefrogénica	1	1,3
GMR secundaria a crioglobulinemia	1	1,3
Mieloma Múltiple	1	1,3

RH: Rechazo humoral, PAM: Poliangeitis microscópica, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico, GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GMNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, LES: Lupus eritematoso sistémico, GMN: Glomerulonefritis

Indicación de RPT

Las patologías que llevaron a la indicación del RPT como tratamiento, en orden decreciente de frecuencia, fueron las siguientes: rechazo humoral de injerto renal (26,9%), HAD/GMNRP (11,5%) (4 casos secundarios a PAM, 3 a granulomatosis con poliangeitis y 2 por síndrome de Goodpasture); otras indicaciones relacionadas con el trasplante renal (10,3%), PTT (9%), PTT/SHU típico (2 de 5 casos con compromiso neurológico severo) (6,4%), SHU típico (1 de 5 casos con compromiso neurológico severo) (6,4%), HAD (4 casos secundarios a PAM y 1 secundario a LES severo) (6,4%); rechazo mixto de injerto renal (6,4%), GEFyS recurrente en riñón trasplantado (3,8%), GMNRP con requerimiento de hemodiálisis (3 casos, 2 secundarios a síndrome de Goodpasture y 1 a GMNRP por anticuerpos anti MBG) (3,8%); GMNRP sin requerimiento de hemodiálisis (2 casos secundarios a PAM, ambos con falla renal-creatininemia 4 mg/dl y 3,2 mg/dl respectivamente- y un caso secundario a crioglobulinemia)

(3,8%) y pancreatitis hipertriglicéridémica, síndrome Guillain Barre, síndrome Hiperviscosidad por IgA, GMN lúpica grado IV, fibrosis dérmica nefrogénica (1,3%).

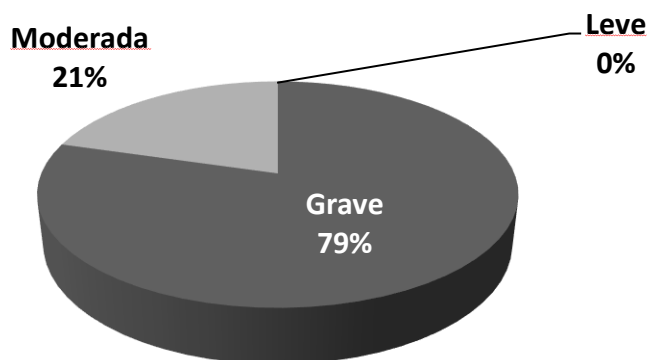
Resultaron en un 79,5% patologías graves y en un 20,5% moderadas, no hallándose ninguna de carácter leve (Tabla 3 y Gráfico 1).

TABLA 3. Indicación de RPT (n= 78)

Indicación de RPT	Total	Porcentaje (%)
RH	21	26,9
HAD/GMNRP	9	11,5
Otras indicaciones relacionadas con trasplante renal	8	10,3
PTT	7	9
SHU	5	6,4
PTT/SHU	5	6,4
HAD	5	6,4
Rechazo mixto de trasplante renal	5	6,4
GEFyS	3	3,8
GMNRP con HD	3	3,8
GMNRP sin HD	3	3,8
Síndrome de Guillain Barre	1	1,3
Pancreatitis hipertriglicéridémica	1	1,3
Síndrome Hiperviscosidad por IgA	1	1,3
Fibrosis dérmica nefrogénica	1	1,3
GMN lúpica grado IV	1	1,3

RH: Rechazo humoral, HAD: Hemorragia alveolar difusa, GMNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico, GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, HD: Hemodiálisis, GMN: Glomerulonefritis

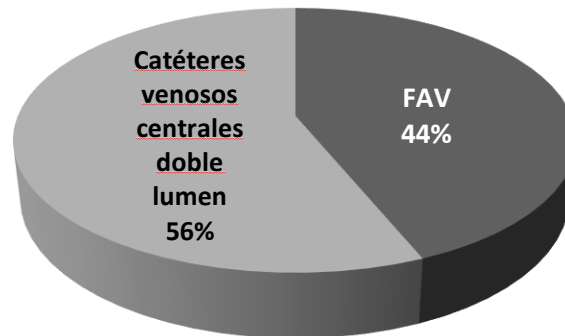
GRAFICO 1. Gravedad de la enfermedad (n= 78)



Técnica de RPT

Para la ejecución del RPT se utilizaron en un 56,2% catéteres venosos centrales doble lumen y en un 43,8% se usaron las fístulas arterio-venosas (FAV) a través de las cuales realizaban hemodiálisis previamente aquellos pacientes insuficiente renales terminales. (Gráfico 2.)

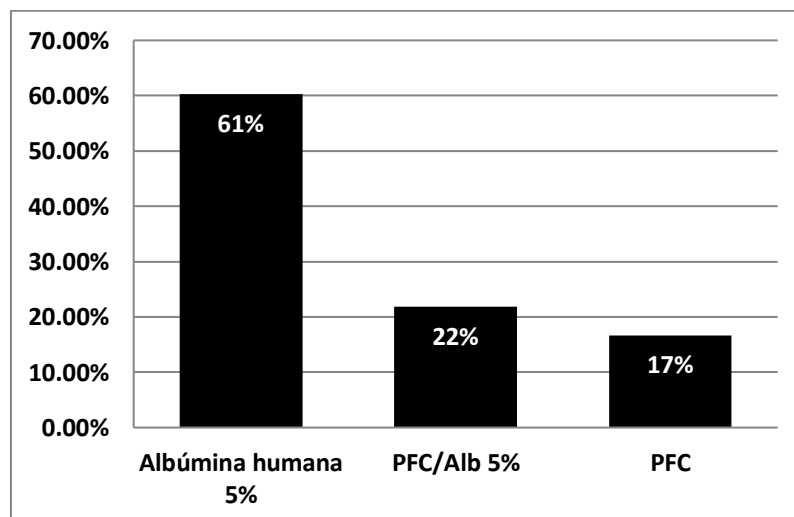
GRAFICO 2. Catéteres utilizados para realizar el RPT (n=73)



FAV: Fístula arterio venosa, RPT: Recambio plasmático terapéutico

La solución de reemplazo plasmático más utilizada fue la **albúmina humana al 5%**, en un 61% de los pacientes. En un 22,1% se usó **plasma fresco congelado (PFC) y albúmina humana al 5% combinados** y en el 16,9% se usó **PFC únicamente**. Un 88,3% recibió **solución fisiológica de ClNa al 0,9%** como coadyuvante del plasma y/o la albúmina (Gráfico 3).

GRAFICO 3. Solución de reposición (n= 77)



PFC: Plasma fresco congelado, Alb 5%: Albúmina humana al 5%

Con respecto a la solución de reposición utilizada en cada patología en particular, observamos que, en un 92% de las patologías relacionadas con el trasplante renal se utilizó albúmina, en los casos de PTT/SHU en un 76,5% se usó PFC. En un 56% de los casos de HAD/GMNRP se utilizó PFC con albúmina y en el 33% restante albúmina, mientras que en el 80% de los casos de HAD se usó albúmina y en el 20% PFC con albúmina. Se utilizó PFC con albúmina al 5% en el 67% de los pacientes con GEFyS y en el 33% albúmina únicamente. Respecto a los casos de GMNRP se administró albúmina en el 67% y PFC con albúmina en el 33%. En los casos de fibrosis dérmica nefrogénica, síndrome Guillain Barre y GMN lúpica grado IV se administró albúmina al 5% y en el paciente con pancreatitis hipertriglicéridémica y en el que padecía síndrome de hiperviscosidad por IgA se utilizó PFC.

TABLA 7. Solución de reposición por patología

Patología	Albúmina 5%	PFC/Alb 5%	PFC	Total casos
Rechazo de injerto renal y otras patologías asociadas al trasplante renal	31 (92%)	3 (9%)	0	34
PTT/SHU típico	2 (11,8)	2 (11,8%)	13 (76,5%)	17
HAD/GMNRP (n= 8)	3 (33%)	5 (56%)	0	9
HAD	4 (80%)	1 (20%)	0	5
GMNRP	4 (67%)	2 (33%)	0	6
GEFyS	1 (33%)	2 (67%)	0	3
Fibrosis dérmica nefrogénica	1	0	0	1
Síndrome Guillain Barre	1	0	0	1
Pancreatitis hipertriglicéridémica	0	1	0	1
GMN lúpica grado IV	1	0	0	1
Síndrome Hiperviscosidad por Ig A	0	1	0	1

HAD: Hemorragia alveolar difusa, GMNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico, GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GMN: Glomerulonefritis

El volumen medio de plasma recambiado fue de 3211 ml, con un valor mínimo de 1700 ml y un máximo de 4641 ml ($\pm 644,715$ ml).

En 68 pacientes se utilizó un tratamiento concomitante. Un 72,4% recibió corticoides. Dicho porcentaje corresponde a: La mayoría de los casos relacionados con trasplante renal (En 23 de 35 casos), en todos los pacientes diagnosticados con vasculitis con ANCA+, en 3 de los 4 casos de síndrome Goodpasture y fue el tratamiento concomitante más utilizado en PTT/SHU típico (en 9 de 18 casos).

En un 18,4% se usó ciclofosfamida. Sobre todo en pacientes con vasculitis ANCA+ (8 de 13 casos) y síndrome Goodpasture (3 de 4 casos).

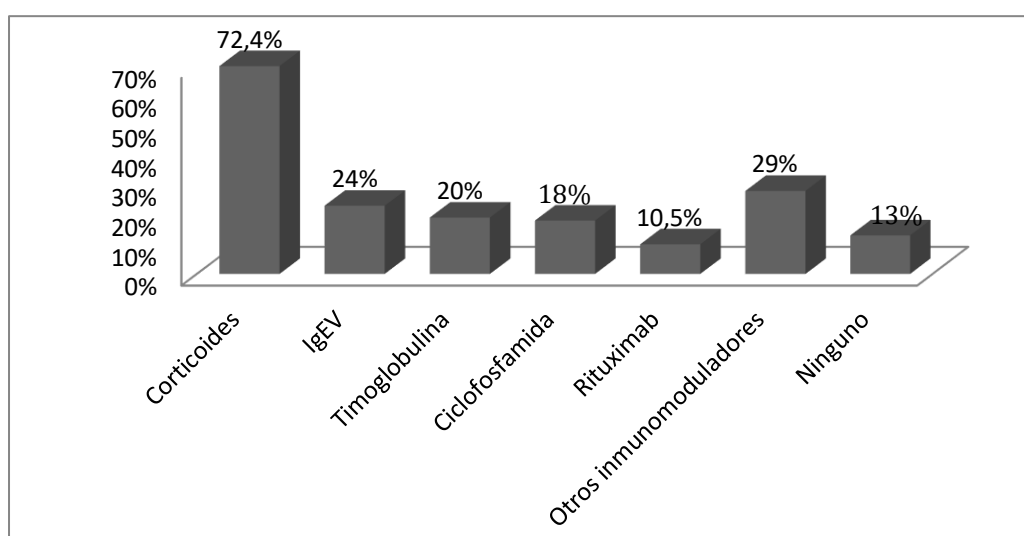
Un 10,5% recibió rituximab. En su mayoría casos de PTT/SHU típico (en 4 de 18 casos) y en dos casos de vasculitis ANCA+ y otros dos secundarios a patología relacionada con el trasplante renal.

En un 28,9% se usaron otros inmunomoduladores (corresponde casi en su totalidad, a pacientes con patología relacionada con el trasplante renal).

En el 23,7% se utilizó inmunoglobulina endovenosa y un 19,7% recibió timoglobulina (en su totalidad, pacientes con enfermedad relacionada con el trasplante renal).

En el 13% de los pacientes no se utilizó tratamiento concomitante. Dicho porcentaje corresponde a pacientes con PTT/SHU típico y otros diagnósticos. (Gráfico 4 y Tabla 9)

GRAFICO 4. Tratamientos concomitantes (n= 76)



Otros inmunomoduladores: micofenolato sódico, tacrolimus, ciclosporina, abatacept
IgEV: Inmunoglobulina endovenosa

TABLA 9. Tratamiento concomitante por patología

Tratamiento concomitante	Trasplante renal	Vasculitis ANCA+	PTT/SHU típico	Síndrome Goodpasture	Otros diagnósticos	Total
Corticoides	23	13	9	3	7	55
Inmunomoduladores*	20	0	2	0	0	22
Inmunoglobulina	18	0	0	0	0	18
Timoglobulina	15	0	0	0	0	15
Ciclofosfamida	0	8	0	3	3	14
Ninguno	0	0	7	0	3	10
Rituximab	2	2	4	0	0	8

* micofenolato sódico, tacrolimus, ciclosporina, abatacept

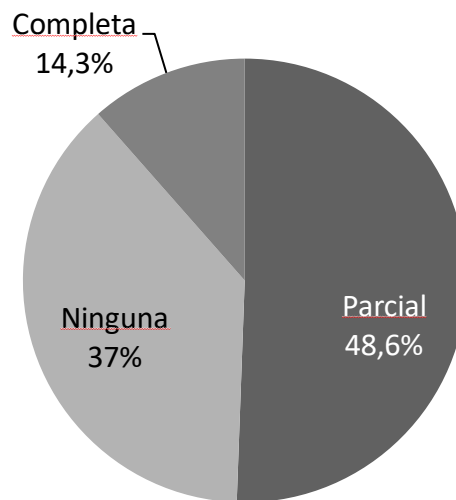
PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico,

(En un caso de PTT/SHU típico y en uno de Síndrome Goodpasture se desconoce si se utilizó algún tratamiento concomitante).

Respuesta al RPT

La respuesta a la terapia fue evaluada al momento del alta hospitalaria y posteriormente teniendo en cuenta la presencia o ausencia de secuelas. Se evidenció que sólo un 14,3% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa al alta, mientras que un 48,6% presentaron respuesta parcial y un 37,1% ninguna. (Gráfico 5)

GRAFICO 5. Respuesta al RPT al alta hospitalaria (n= 70)



RPT: Recambio plasmático terapéutico

Se evidenció que en un 50% de los casos de patologías asociadas al trasplante renal se obtuvo respuesta al alta hospitalaria parcial, mientras que un 42% no tuvo respuesta y sólo un 8% presentó respuesta completa. En cambio, en la mayoría de los pacientes con PTT/SHU la respuesta fue completa (44%), en un 31% fue parcial y un 25% no tuvo respuesta al tratamiento. En el caso de las vasculitis asociadas a ANCA+, en un 54% se evidenció respuesta parcial y en un 38% ninguna y sólo el 8% obtuvo respuesta completa. Con respecto a los pacientes con GEFyS recidivada en riñón trasplantado, la respuesta fue parcial en la totalidad de los casos. En referencia a los afectados por síndrome de Goodpasture, el 67% no obtuvo respuesta, el 33%. Dentro de los casos que presentaron otros diagnósticos se incluyen: Síndrome de Guillain Barre, GMN lúpica grado IV y fibrosis dérmica nefrogénica (con respuesta parcial al alta hospitalaria); Síndrome de hiperviscosidad por IgA, otro caso de GMN lúpica grado IV, GMN sin hemodiálisis secundaria a crioglobulinemia y LES severo (sin respuesta). Se desconoce la respuesta al alta hospitalaria en los pacientes afectados por enfermedad por anticuerpos anti MBG y pancreatitis hipertriglicéridémica, por extravío de las historias clínicas correspondientes. (Tabla 11)

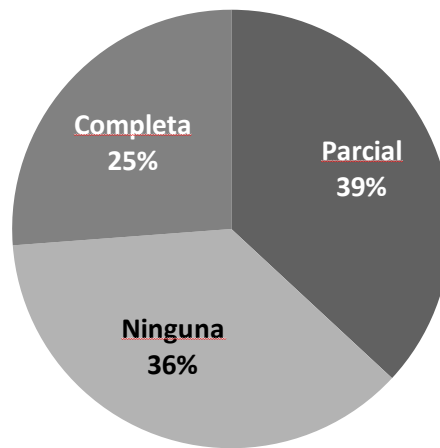
TABLA 11. Respuesta al alta hospitalaria por patología (n= 70)

Respuesta al alta	Trasplante renal	PTT/SHU	ANCA+	GEFyS	Síndrome Goodpasture	Otros
Completa	2 (8%)	7 (44%)	1 (8%)	0	0	0
Parcial	13 (50%)	5 (31%)	7 (54%)	5 (100%)	1 (33%)	3 (43%)
Ninguna	11 (42%)	4 (25%)	5 (38%)	0	2 (67%)	4 (57%)
Total	26	16	13	5	3	7

PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico, GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Luego, durante las evaluaciones ambulatorias posteriores, se observó que un 25% obtuvo respuesta completa, un 39% parcial y un 36% ninguna.

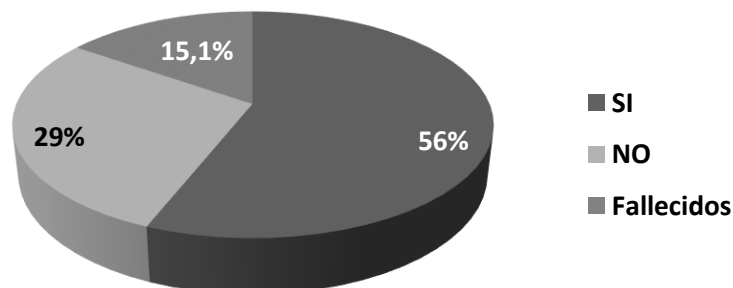
GRAFICO 6. Respuesta al RPT en evaluaciones posteriores (n=70)



RPT: Recambio plasmático terapéutico

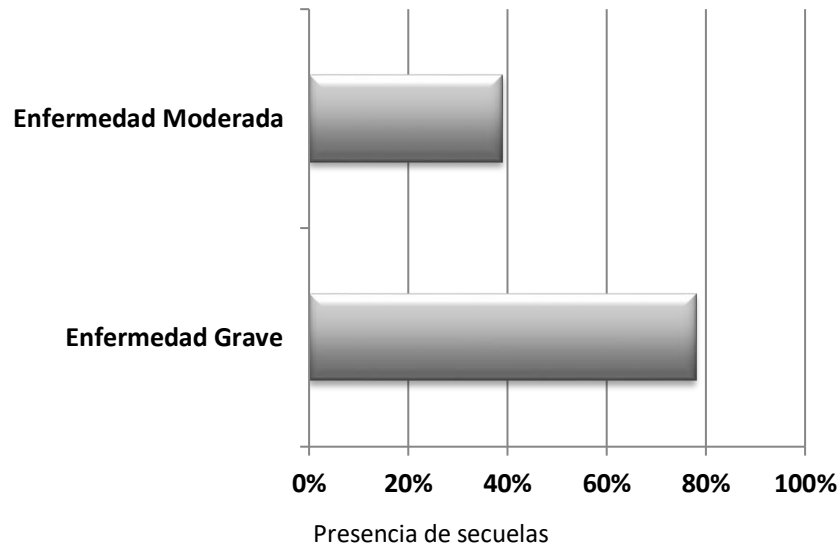
El 56% de los pacientes persistió con secuelas, en su totalidad de origen renal (insuficiencia renal crónica (IRC) 23%, IRC en hemodiálisis 18%, rechazo de injerto renal humoral crónico 11% y otras 4%). En el 29% no se evidenciaron secuelas. (Gráfico 7)

GRAFICO 7. Presencia de secuelas (n =73)



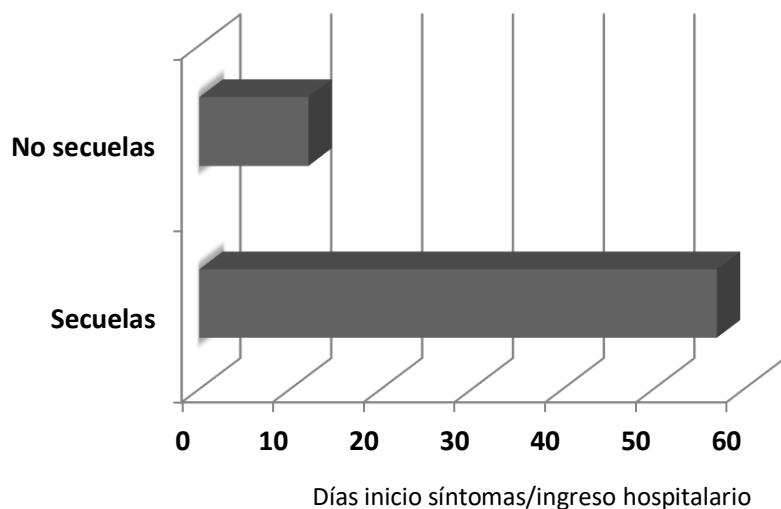
Los pacientes que ingresaron con enfermedad grave tuvieron significativamente más secuelas que los que ingresaron con enfermedad moderada, siendo 77,8 % versus 38,5% respectivamente ($p=0,014$). (Gráfico 8)

GRAFICO 8. Gravedad de la enfermedad y presencia de Secuelas



Se evidenció que la presencia de secuelas al seguimiento se relacionó en forma estadísticamente significativa con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario, siendo este de 11,83 ($\pm 20,3$) días para los que no presentaron secuelas y de 56,8 ($\pm 41,1$) días para los que sí las presentaron ($p < 0,01$). (Gráfico 9)

GRAFICO 9. Días inicio síntomas/ ingreso hospitalario y secuelas



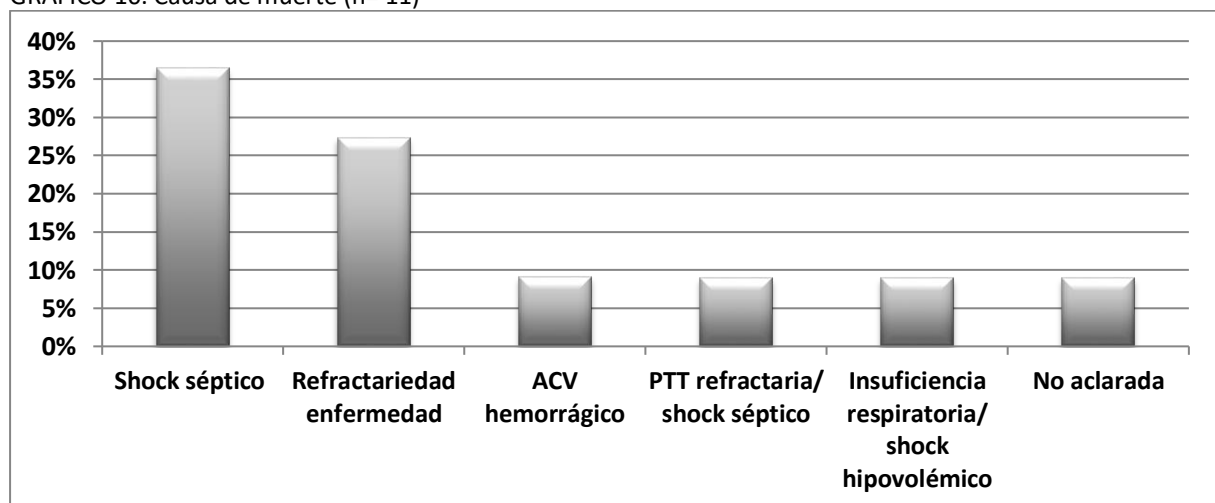
Dentro del grupo de los pacientes que no obtuvieron respuesta alguna, se incluyen aquellos que fallecieron, que constituyen un 15,1%, correspondiente a 11 individuos. En 5 casos se completó el RTP, sin embargo se desconoce la evolución posterior durante la internación, por lo que no fueron incluidos para el cálculo de la mortalidad hospitalaria. La mortalidad intra procedimiento de RTP fue de 14,1%.

Las causas de muerte fueron, en orden decreciente de frecuencia: shock séptico un total de 4 pacientes (36,4%), 3 debido a refractariedad de la enfermedad que llevó al RTP (27,3%) y se evidenció que el fallecimiento de otros 4 pacientes fue secundario a: accidente cerebro vascular hemorrágico (9,1%), refractariedad de la enfermedad asociado a shock séptico (9,1%), shock hipovolémico junto a insuficiencia respiratoria (9,1%) y un caso de causa de muerte no aclarada (9,1%). (Tabla y Gráfico 10).

TABLA 13. Mortalidad hospitalaria (n= 73)

Mortalidad	Total	Porcentaje (%)
NO	62	85
SI	11	15

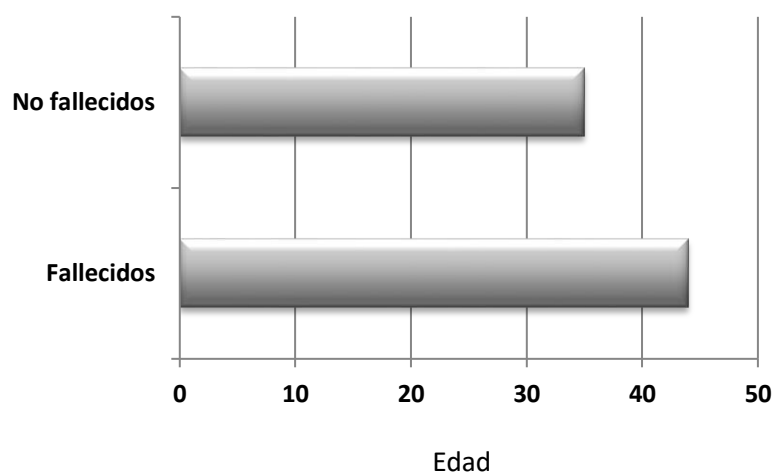
GRAFICO 10. Causa de muerte (n= 11)



ACV: Accidente cerebrovascular, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica

La edad fue asociada significativamente a la mortalidad, ($p = 0,028$), con un promedio de 44,1 ($\pm 15,1$) años para los fallecidos y de 34,8 ($\pm 12,3$) años para los no fallecidos. (Gráfico 11)

GRAFICO 11. Edad y mortalidad



Complicaciones

Se evaluaron las complicaciones secundarias a la utilización del RPT y las no relacionadas al uso de esta terapia. (Tablas 15, 16 y 17)

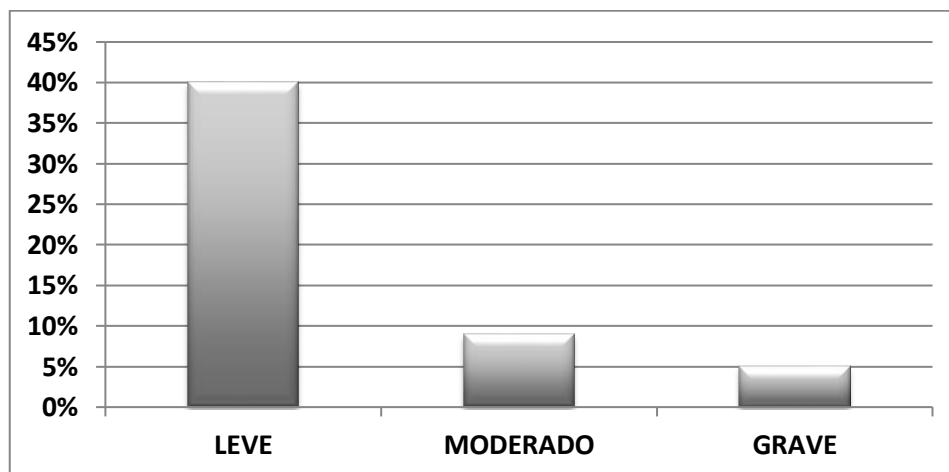
Con respecto a las observadas en contexto al RPT, en el 54,5% se evidenciaron reacciones adversas, mientras que en el 45,5% no se presentó ninguna complicación. En un 13% se evidenció rash cutáneo, en el 11,7% náuseas, vómitos y/o dolor abdominal, hipotensión arterial y disfuncionalidad de la máquina/catéter de RPT en un 9%, parestesias 7,8%, hipocalcemia y sangrados en un 5,2%, sepsis a catéter y otras complicaciones en un 4%, infección del catéter en el 2,6% y se presentó un caso de reacción anafiláctica mayor y otro de edema agudo de pulmón (1,3% respectivamente).

En la mayoría de los casos se trató de complicaciones leves (40%), en un 9% fueron moderadas y en 4 casos (5%) presentaron carácter grave, con requerimiento de suspensión permanente del tratamiento. Uno de los pacientes falleció con patología multifactorial (Síndrome de Goodpasture con compromiso pulmón riñón, en hemodiálisis, con enfermedad refractaria, sepsis a catéter, neumonía asociada a respirador, neumotórax, shock séptico).

TABLA 15. Complicaciones del RPT (n= 77)

Complicación del RPT	Total	Porcentaje (%)
Ninguna	35	45,5
Rash cutáneo	10	13
Náuseas, vómitos y/o dolor abdominal	9	11,7
Máquina/catéter RPT disfuncional	7	9
Hipotensión arterial	7	9
Parestesias	6	7,8
Hipocalcemia	4	5,2
Sangrados	4	5,2
Sepsis a catéter	3	4
Otras	3	4
Infección de catéter	2	2,6
Reacción anafiláctica mayor	1	1,3
Edema agudo de pulmón	1	1,3

GRAFICO 12. Clasificación complicaciones RPT (n= 76)



Las complicaciones no relacionadas con el RPT que presentaron los pacientes fueron en un 50% de origen infeccioso (infección urinaria 19,2%, otros procesos infecciosos 10,6%, shock séptico 9,1%, infección respiratoria 7,6%, neumonía asociada a ventilador 4,5%), les suceden en orden decreciente de frecuencia: complicaciones relacionadas con el trasplante renal 19,2%, otras complicaciones 9,1%, refractariedad de la enfermedad 7,6%, requerimiento de hemodiálisis (HD) 6,1%, neurológicas 4,5%, neumotórax 4,5%, síndrome de distrés respiratorio agudo, trombosis venosa profunda, accidente cerebro vascular hemorrágico, sangrados y complicaciones ginecológicas 3% y shock hipovolémico 1,5%.

TABLA 17. Complicaciones no relacionadas con el RPT (n= 66)

Complicaciones no relacionadas con el RPT	Total	Porcentaje (%)
Infección urinaria	12	19,2
Relacionadas con injerto renal	12	19,2
Otras infecciones	7	10,6
Shock séptico	6	9,1
Otras	6	9,1
Refractariedad enfermedad	5	7,6
Infección respiratoria	5	7,6
Requerimiento de HD	4	6,1
NAV	3	4,5
Neurológicas	3	4,5
Neumotórax	3	4,5
SDRA	2	3
TVP	2	3
ACV hemorrágico	2	3
Sangrados	2	3
Ginecológicas	2	3
Shock hipovolémico	1	1,5

HD: Hemodiálisis, NAV: Neumonía asociada a ventilador, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo, TVP: Trombosis venosa profunda, ACV: Accidente cerebro vascular

DISCUSIÓN

El RPT constituye una técnica compleja cuyas indicaciones son controvertidas, lo que lleva a que sean reevaluadas periódicamente a través de los resultados obtenidos de los estudios más actuales.

En este trabajo de investigación, se evaluaron 78 procedimientos de RPT realizados en 74 pacientes, durante un período de 10 años, llevados a cabo en un hospital de tercer nivel de complejidad (Hospital Provincial del Centenario) de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina.

El procedimiento fue realizado con equipos de centrifugación y se administró anticoagulante durante las sesiones. La literatura recomienda su uso, tanto con los sistemas de centrifugación como con los de filtración transmembrana, ya que mejora la eficiencia de la terapia.⁸

Con respecto a **las soluciones de sustitución**, si comparamos las recomendaciones de la ASFA con las utilizadas en nuestra institución en cada patología en particular, observamos que en la práctica totalidad de los casos de PTT/SHU, en la pancreatitis hipertriglicéridémica y en el síndrome de hiperviscosidad por IgA, se utilizó PFC, mientras que en las patologías relacionadas con el trasplante renal, en la GEFyS, en las GMNRP, en la fibrosis dérmica nefrogénica y en el síndrome de Guillain Barre se administró albúmina. Esto concuerda con lo recomendado por la ASFA.²⁵

En la mayoría de los casos de HAD/GMNRP se usó PFC con albúmina, pero en algunos pacientes se utilizó solo albúmina al igual que en el 80% de las HAD, siendo que la ASFA indica el uso de PFC en este caso, dada la presencia de sangrado²³. Probablemente esto se deba a la falta de disponibilidad de PFC en ciertos casos en nuestra institución.

Al igual que en nuestro estudio, en el llevado a cabo por Córdoba J P, et al., se utilizó mayormente albúmina como solución de reemplazo, salvo aquellas patologías que requirieron administración de factores de coagulación o evidenciaban/ presentaban riesgo de sangrado activo, en las cuales se utilizó plasma fresco congelado o plasma junto con albúmina.⁸ A diferencia nuestra, en los casos de HAD se usó siempre PFC.⁸

La Sociedad Americana de Aféresis ha diseñado lineamientos con respecto al uso del RPT, en donde se describen las situaciones específicas que se verían beneficiadas con su aplicación y las que no, divididas en 4 categorías según el nivel de evidencia recaudada a través de una revisión rigurosa de las actualizaciones en la literatura y del análisis de la calidad de dicha evidencia.²⁵ Estas recomendaciones se actualizan con regularidad para incluir las nuevas evidencias disponibles.

Analizando las **causas que motivaron la indicación del RPT** en este estudio, se obtuvo que la principal fue el rechazo humoral de injerto renal. Dicha indicación corresponde en nuestro caso a la categoría I, con grado de recomendación 1B, ya que los trasplantes efectuados presentan compatibilidad ABO. Vale destacar que algunos procedimientos de RPT se realizaron años previos a su inclusión en categoría I en el año 2010. Previamente correspondía a categoría II.^{24, 25, 28, 29} Debido a la escasa cantidad de estudios disponibles en esa fecha, era práctica frecuente en diferentes centros de referencia la utilización de dicho procedimiento a pesar del nivel de evidencia escaso en ese entonces.^{4, 27} La publicación de trabajos posteriores confirmó la utilidad de este procedimiento para dicha indicación.

En segundo lugar, la indicación más frecuente fue la microangiopatía trombótica (PTT y/o SHU típico). En caso de PTT, corresponde a la categoría I, grado de recomendación 1A. Con respecto a los casos de SHU típico, en dos de ellos se inició RPT por diagnóstico presuntivo de SHU, aunque sin poder descartar PTT, ante la presencia de compromiso neurológico severo, falla renal aguda, plaquetopenia y anemia hemolítica. Estos casos corresponderían a la categoría III, grado de recomendación 2C, por la presencia de síntomas neurológicos severos. Hubo un tercer caso en el cual se realizó RPT en ausencia de síntomas neurológicos severos, por lo tanto, correspondería a la categoría IV, grado de evidencia 1C.²⁵ Es importante aclarar que en nuestra institución no disponemos de la enzima ADAMTS13 para realizar el diagnóstico definitivo de PTT, por lo tanto el RPT se indicó en la mayoría de los casos, por no poder descartar dicho diagnóstico, evaluando el cuadro clínico y los hallazgos compatibles del laboratorio (trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda), y considerando la urgencia y severidad del caso.

Le sigue en frecuencia HAD con GMNRP, secundaria a PAM, granulomatosis con poliangeítis o síndrome de Goodpasture (categoría I, grado 1C en todos los casos).

Es importante mencionar que la indicación de RPT en GMNRP con/sin HAD asociada a ANCA+, correspondía a la categoría II en las recomendaciones ASFA del año 2007 y recién en 2010 se incluyó dentro de la categoría I los casos con requerimiento de diálisis y/o HAD ^{24, 25, 28, 29} dado que la evidencia respecto a la efectividad del RPT en enfermedad renal grave secundaria a vasculitis con ANCA+ es mayor hoy en día. En nuestra Institución, algunos casos de GMRP asociada a ANCA sin requerimiento de HD, con creatininas de 3,2 y 4 mg/dl respectivamente, fueron tratados con RPT, por considerarse estrategia útil a pesar del bajo nivel de evidencia, siendo esto ya práctica habitual en diferentes centros de referencia¹³. Aún hoy continúa siendo clasificada dentro de la categoría III, grado de recomendación 2C, por las guías ASFA. ²⁵

El estudio MEPEX, llevado a cabo por el *European Vasculitis Study Group*, se trata de un estudio prospectivo en el que fueron incluidos 137 pacientes con enfermedad renal severa secundaria a vasculitis ANCA+ (con niveles de creatininemia > 5,7 mg/dl). Todos recibieron corticoides orales y ciclofosfamida y fueron randomizados en 2 grupos, en uno se administró únicamente pulso de corticoides (1000 mg/día de metilprednisolona) y en el otro se realizó solamente RPT. Los pacientes incluidos en el grupo del RPT presentaron mejor recuperación de la función renal, una disminución del riesgo de enfermedad renal terminal y una reducción de la dependencia a hemodiálisis a los 12 meses. No se evidenciaron diferencias con respecto a la mortalidad.^{19, 25} Al igual que en el estudio de Córdoba JP, et al., en el nuestro ambas terapéuticas fueron administradas simultáneamente, por lo tanto los resultados no pueden compararse con los de MEPEX.⁷

Posteriormente se realizó un metaanálisis con 387 pacientes con vasculitis ANCA+ y niveles de creatininemia entre 3,2 y 13,5 mg/dl. Se evidenció que la adhesión de RPT a la terapia inmunosupresora estándar, se asoció a una reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal o de mortalidad. En otros estudios recientes, se observó que quizás estas mejorías obtenidas con el RPT no puedan ser sostenidas a largo plazo. Actualmente se está desarrollando un estudio internacional multicéntrico controlado, randomizado (PEXIVAS), en el cual se evaluará la eficacia del RPT sumado a la terapia inmunosupresora y los glucocorticoides, en la reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y de muerte en pacientes con vasculitis asociada a ANCA+. Se esperan resultados durante el transcurso del año 2018. ^{18, 19, 25}

Actualmente la evidencia con respecto a los beneficios del uso del RPT en HAD asociada a ANCA+ continúa siendo limitada, sin embargo, algunas series de casos retrospectivas han evidenciado resultados efectivos, por lo tanto constituye una recomendación.^{18, 25}

Según la literatura el RPT resulta una terapéutica efectiva, alternativa al uso de inmunosupresores, en otras patologías autoinmunes con afección renal (síndrome de Goodpasture asociado a

hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis recurrente en riñón trasplantado y en el manejo del rechazo de injerto renal).⁷

Otras indicaciones de RPT fueron las relacionadas con el trasplante de injerto renal, entre ellas la desensibilización pre cirugía de implante de injerto (categoría I, grado 1B, en caso de desensibilización LD y categoría III grado 2C, en caso de compatibilidad ABO y desensibilización DD); rechazo mixto de injerto renal (categoría I en nuestro caso por tratarse de trasplantes con compatibilidad ABO, con un grado de recomendación 1B); recidiva de GEFyS en riñón trasplantado (categoría I, grado 1B); GMNRP con requerimiento de hemodiálisis, secundaria a síndrome de Goodpasture y un caso secundario a enfermedad por anticuerpos anti MBG (ambos categoría III grado 2B); un caso de GMNRP sin requerimiento de hemodiálisis, secundaria a crioglobulinemia (categoría II, grado 2A); un caso de fibrosis dérmica nefrogénica (categoría III, grado 2C); un solo caso de pancreatitis hipertriglicéridémica (categoría II 2C); síndrome de Guillain Barre, único caso (categoría I, grado 1A en nuestro caso, ya que fue la única terapéutica administrada. Si previamente se administró inmunoglobulina, corresponde a categoría III, grado 2C); un caso de síndrome de hiperviscosidad por IgA, secundario a mieloma múltiple (categoría I, grado 1B en caso de ser sintomático); un único caso de HAD por LES severo (categoría II grado 2C) y también un paciente con GMN lúpica grado IV (categoría IV, grado 1B, ya que no se evidenció diferencia en los efectos a largo plazo comparando su uso con la terapia convencional).^{18, 25}

En el estudio realizado por Córdoba JP, et al. y en el de Pons-Estel G, et al., las indicaciones de RPT más frecuentes fueron vasculitis asociada a ANCA+ con GMNRP y/o hemorragia alveolar difusa, LES con HAD refractaria, síndrome antifosfolípídico catastrófico y crioglobulinemia.^{7, 18} Esta diferencia puede deberse a que nuestra institución constituye un Centro de Referencia de trasplante renal a nivel provincial, lo que podría justificar el elevado número de RPT efectuados por patologías asociadas a esta práctica.

Tanto en nuestro centro como en los trabajos publicados, la indicación por síndrome de Guillain Barre es escasa, debido a que, como en nuestro caso, la terapia con inmunoglobulina EV, al presentar efectividad similar siendo menos invasiva, ha reemplazado al RPT.

Con respecto a la **respuesta** obtenida con el RPT en nuestro trabajo, se evidenciaron mayores casos de respuesta completa, en los afectados por PTT y SHU y respuesta parcial en los pacientes que presentaron rechazo de injerto renal, es decir que si bien evolucionaron con diuresis conservada y sin requerimiento de hemodiálisis, persistieron con una falla renal crónica.

De acuerdo a la literatura se ha demostrado que, en los casos de rechazo de injerto renal, el RPT reduce los anticuerpos circulantes pero se produce un aumento en los títulos una vez suspendido el procedimiento, por lo tanto hoy en día se lo considera una técnica complementaria al uso de inmunoglobulina endovenosa.²²

Es importante destacar que, al igual que en los estudios de Córdoba JP., et al. y Pons-Estel ,G., et al., la mayoría de los casos que requirió hemodiálisis al ingreso persistió posteriormente con vinculación a la misma o requirieron terapia de reemplazo renal.^{7,8,18}

En nuestro estudio se evidenció además una relación directamente proporcional entre la edad de los pacientes y la mortalidad; y la consulta médica tardía y la presencia de secuelas. Lo cual enfatiza la importancia de la derivación temprana de casos complejos a centros de mayor complejidad, además de la educación de los pacientes trasplantados y/o con patologías autoinmunes.

El porcentaje de casos que presentó reacciones adversas moderadas a severas durante el procedimiento de RPT fue del 14%. Si bien más de la mitad de los pacientes presentó alguna reacción, la gran mayoría fueron leves y revirtieron con la administración de medidas profilácticas y solo en 3 casos fue necesario suspender el tratamiento definitivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron: Rash cutáneo, náuseas y vómitos, inconvenientes con el funcionamiento de la máquina/catéter del RPT, hipotensión arterial, parestesias e hipocalcemia. En la literatura revisada el porcentaje resultó menor. La tasa reportada en otro estudio de Córdoba JP, et al., fue de 7,6% mientras que en el realizado por Sengul Samanci N., et al., solo se evidenciaron complicaciones en 21 de 110 pacientes evaluados.^{6, 24} Esta diferencia puede deberse a que en nuestro estudio hemos recaudado información de las historias clínicas del servicio de hemoterapia que incluyen detalles de reacciones adversas menores que pueden no estar reportadas en las del médico tratante, y por eso no figurar en otros estudios.

En este estudio el porcentaje de mortalidad intraprocedimiento fue de 14,1% (11 pacientes), siendo del 15,1% la intrahospitalaria (por desconocimiento de la evolución posterior en 5 casos). En el trabajo de Pons-Estel, et al. realizado en España, la tasa resultó de 6,4% (7 de 31 pacientes) y las causas fueron principalmente insuficiencia respiratoria aguda, sepsis y falla multiorgánica.¹⁸ En el estudio de Córdoba J P, et al., realizado en Colombia, los hallazgos con respecto a mortalidad fueron similares a los nuestros, 12 de 68 pacientes fallecieron y las principales causas fueron shock séptico e insuficiencia respiratoria;⁸ mientras que en el realizado por Rufino Hernández M., et al. realizado en España, la tasa resultó de 19,6% (10 pacientes de 51) y fue secundaria a shock séptico y por mala evolución de la enfermedad de base.²²

El hecho de que la causa de mortalidad más frecuente en la mayoría de los trabajos publicados, incluyendo el nuestro, sea la infecciosa, puede justificarse por el grado de afectación sistémica sumado al tratamiento inmunosupresor administrado en los pacientes.²²

La principal limitación a destacar de nuestro trabajo, es que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que la recolección de datos puede resultar dificultosa. En algunos casos las historias clínicas se encontraban extraviadas, por lo tanto, la información necesaria no estaba disponible. Sin embargo al

contar con los registros del servicio de hemoterapia logramos obtener información detallada de cada procedimiento en la gran mayoría de los casos.

El número de pacientes si bien es escaso, resulta significativo y similar a estudios publicados.

CONCLUSIÓN

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo/ analítico y observacional durante un período de diez años, donde se analizaron 78 procedimientos, con 643 sesiones de RPT en total, realizados mediante técnica de centrifugación en un Hospital de tercer nivel de complejidad.

La principal indicación de esta terapéutica fue el rechazo humoral de injerto renal, seguido por la microangiopatía trombótica (púrpura trombocitopénica trombótica y/o síndrome urémico-hemolítico), obteniéndose respuesta parcial y completa respectivamente en la mayoría de los casos.

La mayoría de las patologías en las que se indicó el RPT, se incluyen actualmente dentro de la categoría I de recomendación de la ASFA con un grado de recomendación 1 (nivel de evidencia A, B o C). Dentro de éstas podemos mencionar: rechazo humoral de injerto renal con compatibilidad ABO, PTT, HAD/GMNRP secundarias a vasculitis asociadas a ANCA+, síndrome de Goodpasture, GEFyS recurrente en riñón trasplantado y síndrome de Guillain Barre.

Las complicaciones relacionadas con la técnica fueron generalmente leves y autolimitadas y no se relacionaron con la mortalidad general. Las principales causas de muerte fueron secundarias a shock séptico y refractariedad de la enfermedad.

Esperamos que este estudio pueda contribuir al aprendizaje acerca del RPT como opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta MI., *Síndrome de Guillain Barre*, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 168, Argentina, 2007.
2. Arslan, Ö., *Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience*, Transfusion and Apheresis Science 30, Ankara, Turquía, 2004.
3. Barba Evia, R., *Plasmaféresis y recambio plasmático*, Revista Latinoamericana Patología Clínica y Medicina de Laboratorio 61(3), México, 2014.
4. Brown, CM., *Long-term experience of plasmapheresis in antibody-mediated rejection in renal transplantation*, Transplantation Proceedings 41, Elsevier, Dublin, Irlanda, 2009.
5. Campistol, J., *Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso*, Revista de la Sociedad Española de Nefrología 35(5), Barcelona, 2015.
6. Casas Quiroga, C., *Diagnóstico y manejo de la insuficiencia respiratoria aguda*, Neumología y cirugía de tórax 67(1), Cali, Colombia, 2008.
7. Córdoba JP, et al., *Therapeutic plasma exchange in rheumatic diseases: a university hospital experience.*, Revista Brasileira de Reumatología, Bogotá, Colombia, 2017.
8. Córdoba, JP., *Experience in Therapeutic Plasma Exchange by Membrane Filtration at an Academic Center in Colombia: Registry of the First 500 Sessions*, Journal of Clinical Apheresis 30, Bogotá, Colombia, 2015.
9. De la Rubia, J., *Púrpura trombótica trombocitopénica*, Medicina Clínica 136(12), Elsevier, Barcelona, España, 2011.
10. Gómez Ortiz, M., *Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos*, Revista Colombiana de Reumatología 21(3), Elsevier, Colombia, 2014.
11. Gómez Román, J., *Hemorragias alveolares difusas pulmonares*, Arch Bronconeumol, Santander, España, 2008.
12. González L., *Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto. Transformando una idea compleja en un proceso práctico*, Acta Médica Colombiana 38(2), Bogotá, Colombia, 2013.
13. Jayne, D., *Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis*, Journal of the American Society of Nephrology 18, Estados Unidos, 2007.
14. Lazo-Langner, A., *Therapeutic Plasma Exchange in México: Experience For a Single Institution*, American Journal of Hematology 70, Ciudad de México, México, 2002.

15. Monteverde, L., *Síndrome urémico hemolítico*, Nefrología, diálisis y trasplante 34(1), Buenos Aires, Argentina, 2014.
16. Organización Mundial de la Salud, *Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, 2011.
17. Ortíz, G., *Hemorragia alveolar difusa*, Revista colombiana de neumología 16(4), Colombia.
18. Pons-Estel G., *Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: Report of 31 cases and review of the literature*, Autoimmunity Reviews 10, Elsevier, Barcelona, España, 2011.
19. Pons-Estel, G., *Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas*, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 14(2), Elsevier, Barcelona, España, 2013.
20. Restrepo, C., *Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna*, Acta médica colombiana 34(1), Colombia, 2009.
21. Román Vistrían, G., *Valoración hemodinámica durante la guardia*, El Residente 10(2), México, 2015.
22. Rufino Hernández, M., *Experiencia del Hospital Universitario de Canarias con pacientes tratados con plasmaféresis*, Revista Nefrología 31(4), Santa Cruz de Tenerife, España, 2011.
23. Sánchez Luceros, A., *Actualización en Microangiopatías Trombóticas*, Hematología 19, Buenos Aires, Argentina, 2015.
24. Schwartz J., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue*, Journal of Clinical Apheresis 28, Nueva York, Estados Unidos, 2013.
25. Schwartz J., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue*, Journal of Clinical Apheresis 28, Nueva York, Estados Unidos, 2016.
26. Sengul Samanci N., *Patients treated with therapeutic plasma exchange: A single center experience*, Transfusion and Apheresis Science 51, Elsevier, Estambul, Turquía, 2014.
27. Slatinska, J., *Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience*, Therapeutic Apheresis and Dialysis 13(2), Praga, República Checa, 2009.
28. Szczepiorkowski, Z., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis*, Journal of Clinical Apheresis 22, Nueva York, Estados Unidos, 2007.

29. Szczepiorkowski, Z., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis*, Journal of Clinical Apheresis 25, Nueva York, Estados Unidos, 2010.
30. Tito Ramírez E., *Hemorragias*, Revista de Actualización Clínica 36, Bolivia, 2013.