

Tratamiento con plasmaféresis: Revisión de 129 sesiones

A. Sánchez Casajús, M. Sierra, J Barrau, C. Gómez Alamillo, F. García Labad, E. Huarte

Resumen

La plasmaféresis es una técnica en discusión utilizada en diversas patologías con componentes anormales en el plasma. Nosotros hemos realizado ciento veintinueve sesiones en veinticuatro pacientes, de los cuales, cuatro presentaban enfermedad de Waldenström, dos Mieloma, cuatro Guillen-Barré, seis Glomerulonefritis extracapilar primaria, dos PAN, dos Lupus, dos Wegener y dos Hepatitis fulminante.

Se comenta la elevación de leucocitos y haptoglobina que se encontró al final de las sesiones, así como la disminución de hematocrito, plaquetas, fibrinógeno, inmunoglobulinas, complemento e inmunocomplejos circulantes de forma más significativa, concluyendo la validez de esta técnica en cada una de las patologías estudiadas.

PALABRAS CLAVE: Plasmaféresis. Revisión 129 sesiones.

Therapeutic plasmapheresis: Review of 129 sessions

Plasmapheresis is a technique under discussion used in different pathologies with unusual components in the plasma. We have carried out one hundred and twenty-nine sessions in twenty-four patients, of whom, four showed Waldenström syndrom, two Myeloma, four Guillen-Barré, six Primary extracapillary glomerulonephritis, two PAN, two Lupus, two Wegener and two fulminating Hepatitis.

The increase of leukocytes and haptoglobin found at the end of the sessions is commented on together with the decrease of hematocrit, platelets, fibrinogenous, immunoglobulins, complement and immunocomplexes circulating in a more relevant way, concluding with the analysis of the results of this technique for each pathology studied.

KEY WORDS: Plasmapheresis. Review 129 sessions.

Introducción

La plasmaféresis (PL) es una técnica que consiste en separar el plasma del paciente del resto de los elementos formes de la sangre por medio de un filtro plasma-separador, con el fin de intentar disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros compo-

nentes que median la respuesta inmune patológica en diversas enfermedades. Utilizada desde hace muchos años con fines terapéuticos en el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad de la Macroglobulinemia de Waldenström, se han ampliado sus aplicaciones a medida que han mejorado las técnicas con los separadores celulares y finalmente con las membranas de filtración, llegando a utilizarse en todas aquellas enfermedades de origen desconocido que respondían inadecuadamente a las terapias convencionales (1).

El propósito del presente trabajo es el de aportar una nueva experiencia sobre la eficacia del cambio plasmático en la enfermedad de Waldenström, mieloma, Guillén-Barré, glomerulonefritis (GN) rápidamente progresiva y hepatitis fulminante, para lo cual se ha efectuado una revisión clínica de las 129 sesiones de plasmaféresis realizadas en nuestro Servicio.

Material y métodos

El trabajo se ha realizado revisando 129 sesiones de plasmaféresis efectuadas durante los años 1983-90 en un total de 24 pacientes. En todos ellos se estudió, antes y después de cada sesión, los siguientes parámetros: Hematocrito, leucocitos, plaquetas, fibrinógeno, inmunoglobulinas, C3, C4, presencia de inmunocomplejos y anticuerpos, función renal, haptoglobina, ceruloplasmina y transferrina. Se observó igualmente la posible aparición de complicaciones atribuibles a la técnica.

La plasmaféresis se realizó con membranas de filtración plasma-flo Hi-0.5 (ASAHI) utilizando dos bombas de circulación Travenol. Se tomó una vía de acceso vascular que no diera resistencia, lavando el circuito con 2.000 cc de solución salina al 0.9% añadiendo heparina sódica 1% (5 cc por litro) al inicio y 10-20 mgr/hora hasta el final de la sesión. Como líquido de reposición se utilizó plasma fresco o PPL (proteínas plasmáticas pasteurizadas líquidas) depen-

diendo de la presencia o no de factores de hipocoagulabilidad o reacciones previas de hipersensibilidad. El flujo inicial fue de 50 ml/m, hasta alcanzar 100-200 ml/h, sin sobrepasar una presión eficaz de 50 mmHg y cada sesión de plasmaféresis tuvo una duración de 2-3 horas.

El estudio estadístico se realizó con soporte de programa SIGMA PLUS, calculando los valores medios y desviaciones standart, comparación de medias pareadas y chi2.

Resultados

El estudio se realizó en un total de 24 pacientes, 12 mujeres y 12 varones, con una media de edad de 61.4 ± 15.4 años, estando los diagnósticos reflejados en la Tabla I.

TABLA I
Patología tratada

	<i>N.º de casos</i>	<i>N.º de sesiones</i>
GN primaria	6	35
GN Secundaria	6	31
Mieloma	2	8
Waldenström	4	17
Guillén-Barré	4	36
Hepatitis fulminante	2	2

Los pacientes con GN secundaria fueron: 2 con PAN, 2 con Wegener, 2 con Lupus.

La vía de acceso utilizada fue la fístula A-V (32%), subclavia (11.6%), Shaldon (40.8%) y otros accesos vasculares (15.5%). Se realizó un promedio de 5.2 ± 3 sesiones en cada enfermo con un intervalo entre sesiones de 3.2 ± 2 días. El líquido de reposición utilizado fue PPL (67.6%) y plasma fresco (32.4%), consiguiendo la extracción de 3.008 ± 220.8 cc de plasma.

La plasmaféresis se utilizó como tratamiento único en un 27.3% de los casos, unido a esteroides en un 9.1%, o a esteroides e inmunosupresores en un 59.1%. En las glomerulonefritis rápidamente progresivas se indicó hemodiálisis de inicio en todas salvo en los dos lupus, junto con esteroides e inmunosupresores salvo en una GN primaria y un lupus. Como complicaciones o efectos atribuibles a esta técnica, observamos: Líquido hemático en un 25% de los casos (en una sesión con hemólisis severa), cuadro infeccioso (producido por la vía de acceso) en el 1.5%, un caso de hipocalcemia con espasmo carpopedal y reacciones a pirógenos en el 20.8%, no habiendo observado episodios de hipertensión, ni de insuficiencia cardíaca.

Los resultados finales, evaluando la clínica y parámetros analíticos estudiados, se consideraron satisfactorios en el 18.2% de los casos, mejoría parcial en el 59.1%, sin evidenciar cambios en el 22.7% y sin em-

peorar ningún paciente en relación a la técnica de la plasmaféresis.

Se realizó el estudio comparativo de los parámetros analizados, cuyos resultados se muestran en las Tablas II y III, observando un aumento del número de leucocitos ($p < 0.05$), así como de la haptoglobina (21.9 a 33.6 mg%) y una disminución en los valores del resto del estudio, especialmente en las proteínas plasmáticas, fracciones del complemento, inmunoglobulinas, plaquetas y fibrinógeno ($p < 0.001$). Así mismo, la tensión arterial sistólica y diastólica presentaron una disminución de sus valores al final de las sesiones ($p < 0.001$). En cuanto a los valores de transferrina, haptoglobina y ceruloplasmina, presentaron cambios que no pudieron ser demostrados estadísticamente, por referirse a un número pequeño de casos.

TABLA II

	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Estadística</i>
Hematocrito %	28.3	27.3	$p < 0.01$
Leucocitos mg/dl	7253.0	7994.0	$p < 0.05$
Plaquetas $\times 10$ (SI)	210.7	190.5	$p < 0.001$
Creatinina mg/dl	7.6	6.8	$p < 0.01$
Urea mg/dl	141.6	134.6	N.S.
Sodio mEq/L	138.2	139.5	N.S.
Potasio mEq/L	4.7	3.2	$p < 0.01$
Calcio mg/dl	8.7	8.0	$p < 0.01$
Fósforo mg/dl	6.3	4.2	$p < 0.01$
F. alcalina mEq/L	21.5	18.9	$p < 0.01$
Proteínas g/dl	6.1	5.7	$p < 0.001$

TABLA III

	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Estadística</i>
C3 mg/dl	97.7	41.6	$p < 0.001$
C4 mg/dl	23.0	9.4	$p < 0.001$
IgA mg/dl	159.9	73.4	$p < 0.001$
IgG mg/dl	1070.0	530.0	$p < 0.001$
IgM mg/dl	740.0	306.0	$p < 0.001$
Fibrinógeno mg/dl	286.3	128.0	$p < 0.001$
Transferrina mg/dl	133.0	128.5	*
Haptoglobina mg/dl	21.9	33.6	*
Ceruloplasmina mg/dl	36.1	24.4	*
T.A. sistólica mmHg	135.6	126.2	$p < 0.001$
T.A. diastólica mmHg	73.2	69.8	$p < 0.001$

Valores obtenidos en el estudio antes y después de las sesiones de plasmaféresis y su significación estadística. El signo (*) indica menos de 10 pacientes, por lo que no se realizó estudio estadístico.

Se observó hipocoagulabilidad antes de las sesiones en un 37.1% de los casos. Se estudió la presencia de inmunocomplejos circulantes en 33 sesiones, pudiendo valorarse en 16 ocasiones y apreciándose una reducción de 65.8 a 33.8 $\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{mL}$ después de la plasmaféresis.

Discusión

El tratamiento con plasmaféresis se ha venido utilizando en un número creciente de enfermedades, en cuya patogenia hubiese un componente plasmático anormal, con objeto de eliminar autoanticuerpos, inmunocomplejos circulantes, mediadores de los procesos inflamatorios o de proteínas específicas patológicas, o, en otras ocasiones, para la administración de los componentes del plasma (2), quedando la posibilidad de que su efecto beneficioso se deba a una mejoría de las manifestaciones clínicas más que a la eliminación del agente causal de la propia enfermedad (3).

Inicialmente la plasmaféresis se utilizó de forma muy efectiva como tratamiento del síndrome de hiperviscosidad que acompaña a la Macroglobulinemia, aliviando la sintomatología en los pacientes con producción de proteínas anómalas (4, 5), a la vez que se conseguía una reducción en el exceso de volumen (4, 6). La plasmaféresis actuaría eliminando la proteína M intravascular en cantidades importantes (aproximadamente el 80% del total si la proteína es IgM), si bien, dicha proteína podría acumularse de nuevo, por lo que esta técnica se utiliza para prevenir o tratar la recurrencia del síndrome (3, 6). Nosotros lo hemos utilizado en 4 pacientes con enfermedad de Waldenström, realizando un total de 17 sesiones y consiguiendo una clara efectividad en la normalización de su sintomatología, así como en las remisiones que han oscilado entre 3 y 9 meses. En cuanto a los enfermos con mieloma, la utilizamos en dos pacientes (8 sesiones) consiguiendo una remisión parcial de su sintomatología e insuficiencia renal, si bien uno de ellos falleció posteriormente en el transcurso de un cuadro de pancitopenia.

En el Síndrome de Guillén-Barré, cuya patogenia aún no está esclarecida, los resultados son dispares (7, 8, 9) e incluso para algunos (10) están en relación con el líquido de reposición utilizado. Nosotros la hemos utilizado en pacientes con compromiso respiratorio o que eran incapaces de andar sin ayuda, habiendo conseguido una clara reducción del tiempo de recuperación en relación a otros pacientes a los que no se había efectuado plasmaféresis, aconsejando su instauración dentro de las dos primeras semanas de la aparición de los síntomas y realizar entre seis y doce intercambios para conseguir su mayor efectividad, como ya se ha descrito por otros autores (7, 11, 12).

En cuanto a las glomerulonefritis rápidamente progresivas, su utilización sigue siendo muy controvertida (13, 14, 15), si bien se recomienda asociarla a tratamiento inmunosupresor (16) para evitar el efecto rebote que puede producirse al suprimir las sesiones de plasmaféresis (17), el uso de la plasmaféresis estaría orientado a la extracción de los inmunocomplejos o anticuerpos circulantes así como a deplecionar, en parte, los mediadores inflamatorios recomendando para ello utilizar soluciones proteicas purificadas (18)

como líquido de reposición. En las glomerulonefritis secundarias a lupus ha sido indicada por algunos autores durante los períodos de actividad (19, 20) y para reducir la medicación inmunosupresora (2, 18), no habiéndose encontrado correlación entre la mejoría clínica y el nivel de anticuerpos circulantes (3, 21, 22, 23).

Nuestro estudio incluyó a doce pacientes con glomerulonefritis rápidamente evolutiva (6 primarias, 2 secundaria a PAN, 2 a Wegener y 2 a lupus), precisando tratamiento inicial con hemodiálisis todos salvo los dos pacientes con lupus. Se consiguió una remisión total en un paciente con glomerulonefritis primaria, parcial (con cierto grado de insuficiencia renal) en 6 pacientes y no se halló respuesta en los dos pacientes con lupus y 3 con glomerulonefritis primaria, resultados que son similares a los presentados por otros autores (2).

Hemos observado una importante disminución en los valores del fibrinógeno, ya observada por Santleben (24) que demostró una disminución del 50% de sus valores iniciales, aumentando progresivamente en las 24-48 horas siguientes. Este descenso de fibrinógeno, junto con el de las fracciones del complemento, podrían reducir los fenómenos inflamatorios observados en los glomérulos y contribuir a la mejoría de su función renal (25, 26, 27).

En algunas ocasiones se ha utilizado en el tratamiento del fallo hepático agudo (28, 29), si bien parece que tras un inicial efecto beneficioso, los niveles de bilirrubina tienden a elevarse nuevamente a los niveles pretratamiento, siendo por ello dudosa su efectividad. Nuestra experiencia es muy escasa, pues los dos pacientes fallecieron por causas atribuibles a su hepatopatía, habiendo recibido cada uno de los pacientes una sola sesión de plasmaféresis.

La naturaleza del líquido de intercambio ha sido también motivo de discusión (3, 30, 31), especialmente en relación a la importancia de infundir líquido con o sin complemento y la consiguiente respuesta inmune (30). Nosotros para evitar los posibles efectos secundarios implicados al plasma, hemos utilizado preferentemente la fracción proteica purificada (PPL) en todos los enfermos, salvo en los casos de hipocoagulabilidad o reacciones alérgicas previas.

Cualquier afirmación relativa a la eficacia de la plasmaféresis debe ir precedida de un conocimiento de sus riesgos, que han sido relacionados con una mortalidad del 3 por cada 10.000 procedimientos (11). Muchas son las complicaciones que se han achacado a la práctica de la plasmaféresis, desde las reacciones alérgicas, infecciones, pérdidas de factores importantes para la coagulación (2), hasta desequilibrio hidroelectrolítico, hipoproteinemia, hipocalcemia y problemas en el acceso vascular (32, 33, 34). En nuestro caso tuvimos varias reacciones a pirógenos y cierto grado de hemólisis que atribuimos a haber realizado las sesiones sin máquina automática. Hubo un caso de hipocalcemia, dos casos de infección a partir

del acceso vascular y dos neumonías en pacientes tratados con inmunosupresores. Los episodios de hipotensión arterial (135.6/73.2 previa y 126.2/69.8 final, de media) no los consideramos como complicación sino como un efecto más de la plasmaféresis.

Conclusión

Concluimos pensando que la plasmaféresis es un método válido en la evolución del Síndrome de hiper-viscosidad y en el Guillén-Barré acortando el período de recuperación y que en las glomerulonefritis extracapilares creemos disminuye el porcentaje de pacientes que precisan incluirse en un programa de hemodiálisis periódica, si bien nos falta confirmarlo con un estudio contrastado sin plasmaféresis.

Bibliografía

1. Schwab P.J., Fahey J.L.: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N. Eng. J. Med.*, 1960, 263: 574-9.
2. Gurland H.J., Samtleben W., Blumenstein M.: Review article: Therapeutic plasmapheresis, present state and future aspects. *European Society for Artificial Organs*, 1983, 1: 61-70.
3. Shumak K.H., Rock G.A.: Therapeutic plasma exchange. *New Eng. J. Med.*, 1984, 310(12): 762-771.
4. Powles R., Smith C., Kohn J. y cols.: Method of removing abnormal protein rapidly from patients with malignant paraproteinemias. *Brit. Med. J.*, 1971, 3: 664-667.
5. Baron M., Fam A.G., Elkan I., Underdown B.: Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatoid*, 1982, 9: 843-9.
6. Raich P.C., Traver M.I.: Therapeutic plasmapheresis. *Wisconsin Med. J.*, 1979, 78: 37-40.
7. Ruiz A., Fernández V.A., Sánchez Casajús A., Antón L., Monzón J.L.: Enfermedad del legionario y polirradiculoneuropatía motora. *Med. Intens.*, 1988, 12,9: 487-9.
8. Osterman P.O., Lundemo G., Pirskanan T., Fagius J., Pihlstedt P., Siden A.: Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*, 1978, 2: 750-3.
9. Greenwood R.J., Hughes R.A.C., Bawden A.N., Gordon N.S. et al.: Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*, 1984, 1: 877-9.
10. Maas A.I.R., Busch H.F.M., Van Der Heul C.: Plasma infusion and plasma exchange in chronic idiopathic polyneuropathy. *N. Eng. J. Med.*, 1981, 305: 344.
11. Consensus Conference: The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Statement. JAMA*, 1986, 256: 1333-7.
12. The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology (NY)*, 1985, 35: 1096-1104.
13. Lockwood C.M., Rees A.J., Pinching A.J. y col.: Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *Lancet*, 1977, 1: 264.
14. Wing E.J., Bruns F.J., Fraley D.S., Segel D.P., Adler S.: Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA*, 1980, 244: 2423-29.
15. Rubenstein M.D., WALL R.F., Wood G.S., Edwards M.A.: Complications of therapeutic apheresis including a fatal case with pulmonary vascular occlusion. *Am. J. Med.*, 1983, 75: 171-6.
16. Neild G.H., Cameron J.S., Ogg C.S. et al.: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q. J. Med.*, 1983, 52: 395-415.
17. Rossen R.D., Hersh E.M., Sharp J.P., McCredie K.B., Gyorkey F., Suki W.N., Eknoyan, G., Reisberg, M.A.: Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisones. *Am. J. Med.*, 1977, 63: 674-82.
18. Gutierrez Millet V.: Plasmaféresis en enfermedades renales. *Nefrología*, 1982, 2,4: 213-18.
19. Moran C.J., Parry H.F., Nowbray J. y cols.: Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J.*, 1977, 1: 1573-1574.
20. Ressen R.D., Hersh E.M., Sharp J.T. y cols.: Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisone. *Amer. J. Med.*, 1977, 63: 674-682.
21. Gipstein R.M., Adams D.A., Grabie M.T., Peter J.B.: Response of lupus nephritis to plasmapheresis without demonstration of circulating immune complexes. *Am. J. Med. Sci.*, 1982, 284: 37-41.
22. Verrier J., Cumming R.H., Bacon P.A. y col.: Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Q.J. Med.*, 1979, 48: 555-76.
23. Verrier J., Clough J.D., Klinenberg J.R., Davis P.: The role of therapeutic plasmapheresis in the rheumatic diseases. *J. Lab. Clin. Med.*, 1981, 97: 589-598.
24. Samtleben W., Hillebrand G. y col.: Membrane plasma separation: clinical experience with more than 120 plasma exchanges. In "plasma exchange". *Plasmapheresis-Plasmaseparation* (Ed.) Sieberth H.G. pp. 175-178 (1980). Stuttgart, New York: Schattauer.
25. D'Apice A.J.F., Kinkaid-Smith P.: Plasma exchange in the treatment of glomerulonephritis. In *Progress in glomerulonephritis*. Editl Kinkaid-Smith P, D'Apice A.J.F., Atkium D.C., John Wiley Sons. p. 371-386. New York, 1979.
26. Kinkaid-Smith P., D'Apice A.J.F.: Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Med.*, 1978, 65: 564-6.
27. Lockwood C.M., Pussell B., Peters M.D.K.: Plasmapherèse au cours des néphrites. *Act. Neph. Hôp. Necker. Edit. Flammarion. Paris*. p. 307-335, 1978.
28. Sideman S., Mor L., Fischer L.S. et al.: Bilirubin removal by sorbent hemoperfusion from jaundiced bloos. In Brunner G, Schmidt F.W. eds. *Artificial liver support*. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 103.
29. Asanuma Y., Malchesky P.S., Zawicki I. et al.: Clinical hepatic support by on-line plasma treatment with multiple sorbents-evaluation of system performance. *ASAIO*, 1980, 26: 400.
30. Miller G.W., Nussenzweig V.: Complement as a regulator of interactions between immune complexes and cell membranes: *J. Immunol.*, 1974, 113: 464-469.
31. Huestis D.W.: Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet*, 1983, 1: 1043.
32. Keller A.J., Chirside A., Urbaniak S.J.: Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet levels. *Br. J. Haematol.*, 1979, 42: 593-603.
33. Bland J.H.L., Laver M.B., Lowenstein E.: Vasodilator effect of commercial 5% plasma protein fraction solutions. *JAMA*, 1973, 224: 1721-4.
34. Marley P.B., Gilbo C.M.: Temperature sensitivity within the pasteurization temperature range of prekallikrein activator in stable plasma protein solution. *Transfusion*, 1981, 21: 320-4.